

# 琉球大学学術リポジトリ




## 創薬に資する急性心筋梗塞モデルの開発： 2/3腎摘トリプル一酸化窒素合成酵素欠損マウス

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学 公開日: 2014-12-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 内田, 太郎, Uchida, Taro メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/29976">http://hdl.handle.net/20.500.12000/29976</a>

平成26年10月28日

(別紙様式第7号)




## 論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	内田 太郎
論文審査委員	審査日	平成 26 年 10 月 27 日	
	主査教授	野口 洋文 	
	副査教授	山本 秀幸 	
	副査教授	榎田 真一郎 	
(論文題目)			
Development of an Experimentally Useful Model of Acute Myocardial Infarction: 2/3 Nephrectomized Triple Nitric Oxide Synthases-Deficient Mouse (創薬に資する急性心筋梗塞モデルの開発: 2/3 腎摘トリプル一酸化窒素合成酵素欠損マウス)			
(論文審査結果の要旨)			
<p>1. 研究の背景と目的: 急性心筋梗塞 (AMI) は、冠動脈血流の途絶により、心筋細胞の壊死を来す疾患である。冠動脈再灌流療法を含めた近年の治療法の進歩により、AMI の院内死亡率は 10% 未満にまで大幅に低下した。しかし、全体の死亡率は約 30% と依然非常に高い。これは、AMI を発症した患者のほとんどが、病院に到着する前に突然死を引き起こすためである。致死性不整脈、心原性ショック、心臓破裂などの重篤な合併症がひとたび生じれば、院外で患者を救命することはほとんど不可能である。従って、AMI の征圧には、予防戦略の研究・開発が極めて重要である。しかし、実験的に有用な AMI を発症する動物モデルが全くないために、その研究・開発は大きく立ち後れている。申請者の教室は過去に、一酸化窒素合成酵素完全欠損 (triple NOSs-/-) マウスが AMI を自然発症することを報告したが、残念ながら、その発症には約 1 年もの長期間を要し実験に有用なモデルではなかった。一方、慢性腎臓病患者は早期に AMI を引き起こす。基礎研究では、腎臓を亜全摘した動物が慢性腎臓病モデルとして使用されている。</p> <p>以上の背景を踏まえて、本研究では、創薬研究に有用な AMI モデルを確立するために、triple NOSs-/- マウスにおける AMI に対する腎臓亜全摘 (NX) の効果を検討した。</p> <p>2. 研究結果: オスの triple NOSs-/- マウスに 2/3NX を施行した。2/3NX triple NOSs-/- マウスは、術後 4 ヶ月以内の早期に AMI を発症し突然死した。術後 2 ヶ月の 2/3NX triple NOSs-/- マウスには、心電図の ST 上昇、Heart rate variability の低下、心エコーでの局所壁運動異常、及び冠動脈硬化病変形成が認められた。機序の検討では、心血管危険因子 (高血圧、高脂血症、高血糖)、循環血中骨髄由来血管平滑筋前駆細胞数 (動脈硬化促進因子) の増加、及び心臓 stromal cell-derived factor (SDF)-1<math>\alpha</math> (骨髄由来血管平滑筋前駆細胞の走化因子) の増加が認められた。さらに、血漿アンジオテンシン II レベル (レニン-アンジオテンシン系活性化の指標) の増加、及び尿中 8-イソプロスタニンレベル (酸化ストレスの指標) の増加が観察された。重要なことに、臨床用量のアンジオテンシン II 1 型受容体拮抗薬 irbesartan 及びカルシウムチャンネル拮抗薬 amlodipine の併用投与は、上記異常所見をすべて有意に改善し、AMI の発症を有意に予防し、予後を有意に改善させた。</p> <p>3. 研究の意義と学術的水準: 以上の結果から、2/3NX triple NOSs-/- マウスは、創薬研究に有用な AMI モデルであることが明らかになり、この AMI の成因には心血管危険因子、骨髄由来血管平滑筋前駆細胞、レニン-アンジオテンシン系活性化、及び酸化ストレスが関与していることが示唆された。これは、今後の心筋梗塞に対する治療薬の開発をするうえで重要な知見である。以上の結果から、本論文は学位授与に十分値するものと判断した。</p>			

平成26年10月28日

(別紙様式第8号)

最終試験結果の要旨

報告番号	*課程博第	号	氏名	内田 太郎
論文審査委員	審査日	平成 26年 10月 27日		
	主査教授	野口 洋文		
	副査教授	山本 秀幸		
	副査教授	植田 真一		
(最終試験結果の要旨)				
<p>最終試験として、提出された論文内容を中心に、</p> <p>① 方法論に関する知識と技術の確認</p> <p>② 当該研究領域における本論文の位置づけ</p> <p>③ 関連する研究業績に関する考察と現状の把握</p> <p>について口頭試験を行った。</p> <p>その結果、これらに関する質問に対して満足すべき解答が得られ、十分な基礎的および専門知識と技術を有し、またこの研究領域における将来的な考察と展望を持つことが確認できた。</p> <p>よって、最終試験は合格とした。</p>				

- 備考 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書とすること。  
2 \*印は記入しないこと。