

審査の結果の要旨

氏名 多田 祐子

本研究は、心筋炎における虚血と血管新生に着目し、低酸素誘導転写因子 (HIF) を安定化させ、血管新生を促進する効果を持つ薬剤である prolyl hydroxylase domain-containing protein (PHD) 阻害薬 TM600 の有効性を検討するため、急性心筋炎モデルでの治療効果を検討したもので、下記の結果を得ている。

1. 6-7 週令の雄 BALB/c マウスに、 α ミオシン重鎖ペプチド(16 アミノ酸残基：614-629)で免疫賦活を行い作成した自己免疫心筋炎モデルを用いて検討を行った。第 15 日に心体重量比の上昇および、心臓組織内への高度炎症細胞浸潤を認め、第 21 日には、線維化の進行と、有意な心機能の低下がみられた。心重量と炎症細胞浸潤による心筋炎の重症度評価では、第 15 日、21 日のいずれにおいても、TM6008 治療群と対照群の間には、有意差がなく、炎症の重症度には影響を与えないという結果であった。また、線維化は TM6008 治療群で減少傾向はあったが、有意差を認めなかった。一方、第 21 日において、TM6008 投与により、心機能が有意に改善された。
2. リアルタイム PCR で検討した HIF-1 α の mRNA の発現は、心筋炎の経過に伴って上昇し、第 15 日に最高となったが、心筋炎の経過中の HIF-2 α の mRNA 上昇は見られなかった。
3. ウェスタンブロッティングでは、心筋炎の第 15 日に、非心筋炎群と比較して HIF-1 α および HIF-2 α の発現の有意な上昇がみられた。HIF-1 α の発現は、TM6008 投与による有意な上昇は見られなかったが、HIF-2 α は TM6008 投与群では、非投与群に比べ有意に上昇した。また、HIF により制御される血管因子である VEGF の発現も、TM6008 治療によって有意に上昇した。
4. 虚血細胞を検出するピモニダゾール染色では、心筋炎の極期において、炎症細胞浸潤巣の周囲の心筋細胞および間質細胞に染色が見られた。
5. CD31 陽性の血管内皮細胞数は、TM6008 投与群では、非治療群に比べ有意に上昇した。
6. 炎症性サイトカイン (TNF- α 、Interleukin-1 β 、Interleukin-6、Interferon- γ) および TGF- β の発現は、第 15～第 18 日でピークとなった。第 15 日においての比較検討では、これらの発現には、TM6008 治療群と非治療群で有意差はなかった。

以上、本論文は、自己免疫性心筋炎の急性期における TM6008 の効果を検討し、PHD 阻害薬 TM6008 は、心筋炎の重症度を改善させなかったが、心機能を改善することを示した。免疫染色による評価では、TM6008 の投与は、血管内皮細胞数を有意に増加させた。また、HIF-2 α と、HIF により制御される主要な血管新生因子である VEGF の心臓における発現を

亢進させた。TM6008 が、HIF の安定化を介して血管新生を亢進させ、虚血を改善させたことが、心筋炎後の心機能の改善の機序の一部であると考えられた。心筋炎での虚血や血管新生が治療標的になりうることを初めて示したものであり、学位の授与に値するものと考えられる。