

学位論文抄録

骨格筋の増大は心筋梗塞後のリモデリングを抑制する
(Skeletal muscle growth attenuates cardiac remodeling
after myocardial infarction)

荒木 智

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻循環器病態学

指導教員

小川 久雄 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻循環器病態学

学位論文抄録

[目的] 慢性心不全患者では進行性の骨格筋萎縮が高頻度に発生し、これが死亡の独立した予測因子であることが明らかにされている。一方心臓リハビリテーションの有用性は広く知られており、近年では骨格筋量の増大を目的としたレジスタンストレーニングの有用性・安全性が報告されている。しかしながらその有用性の機序に関しては今までほとんど検討されていない。そこで我々は任意の時期に活性化 Akt1 を骨格筋特異的に過剰発現させることで骨格筋量を増大させることができる遺伝子改変マウスを用いて、骨格筋増大が心筋梗塞後のリモデリングへ与える影響を検討した。

[方法] 野生型(WT)マウス及び骨格筋特異的-Akt1 コンディショナルトランスジェニック(TG)マウスを用いて、冠動脈結紮による心筋梗塞モデルを作成した。Dxycycline を投与することで Akt1 の発現を誘導し、その後の心筋リモデリングや心機能への影響を心エコー、観血的血行動態測定および組織学的手法を用いて検討を行った。

[結果] 心筋梗塞後の心エコーおよびカテーテルによる血行動態評価では Akt1 による骨格筋の肥大は WT マウスに比較し心筋梗塞後の左室拡大および収縮能の低下を有意に抑制した。また TG マウスにおいて心筋細胞の肥大や心筋間質の線維化の抑制されており、線維化関連遺伝子の発現も有意に TG マウスにおいて抑制されていた。また梗塞境界領域および健常領域のいずれにおいても毛細血管密度の増加を認めた。プロテインアレイを用いた血中の血管新生因子の測定では TG マウスにおいて VEGF などの血管新生因子が増加していた。また骨格筋においても VEGF の蛋白発現が亢進しており、骨格筋が VEGF の供給源である可能性が示唆された。Akt1 による骨格筋肥大の心保護効果の機序を検討するため心筋梗塞後の心臓内の細胞内シグナルと検討したところ、血管新生のシグナルの一つである eNOS の活性化が TG マウスにおいて有意に亢進していた。また骨格筋肥大による心保護効果は NOS の阻害剤である L-NAME の投与により消失した。

[考察] Akt1 過剰発現による骨格筋増大の心保護効果は心臓における eNOS の活性化を介している可能性が考えられた。

[結論] Akt1 を介した骨格筋増大は骨格筋由来の血管新生因子の増加を介して心筋梗塞後のリモデリングを抑制することが示唆された。