

博士論文要旨

急性心筋梗塞後病態におけるプログラニュリンの役割に関する研究

佐々木 貴寛

急性心筋梗塞に代表される虚血性心疾患は世界における死因の第1位である。急性心筋梗塞後の救命率は、経皮的冠動脈形成術および血栓溶解療法による再灌流療法の発展により向上している。しかしながら、急性心筋梗塞患者の4人に1人は収縮機能障害を伴う梗塞後心不全に進展し、重症心不全患者の5年生存率は50%以下と未だ予後不良である。既存薬を用いた治療は急性心筋梗塞後の心不全発症および予後増悪を遅延させるが、心不全への進展を完全には抑制できない。したがって、急性心筋梗塞後の患者における更なる予後改善には、急性心筋梗塞後病態の理解および新規治療標薬の開発が不可欠である。

本研究は、心筋梗塞後リモデリングにおいて重要な役割を担うマクロファージおよび同細胞に高発現するプログラニュリンに着目し、プログラニュリンの急性心筋梗塞後病態における役割ならびに新規治療標的としての有用性を検討した。

1. 心筋梗塞後リモデリングにおけるプログラニュリンの関与

プログラニュリンは、マウス心筋梗塞モデルの梗塞境界領域に存在するマクロファージにおいて高発現を示した。プログラニュリン欠損マウスは、野生型マウスと比較して、心筋梗塞誘導後に生存率の低下、左室線維化サイズの増加、QT間隔の延長、骨髄由来マクロファージ浸潤数の増加を示した。プログラニュリンをコードする *Grn* mRNA発現量は、骨髄由来マクロファージにおいてLPSおよびIFN- γ の処置により増加した。プログラニュリン欠損骨髄由来マクロファージでは、炎症応答後に *Il1b* mRNA発現量の低下を示した。

2. マクロファージにおけるプログラニュリンの関与

プログラニュリン欠損マウスの梗塞後心臓を用いたRNAシーケンス解析結果から、炎症性シグナルの亢進が示唆された。プログラニュリン欠損骨髄由来マクロファ

ージ投与は、マウス心筋梗塞モデルにおけるQT間隔を延長させた。プログラニューリン欠損骨髄由来マクロファージにおける低酸素処置後の培養上清は、酸素グルコース欠乏条件下におけるH9c2ラット心筋細胞の細胞死率を増加させた。

3. プログラニューリンの心筋虚血再灌流障害に対する保護作用

マウス心筋梗塞モデルに対するプログラニューリンの心筋虚血前投与は、梗塞サイズを減少させた。ウサギ心筋虚血再灌流障害モデルに対するプログラニューリンの再灌流直後投与は、左室収縮能を改善し、左室線維化サイズを減少させた。

以上、プログラニューリンはマクロファージの性質を制御し、急性心筋梗塞後における有害な心臓リモデリングの抑制に寄与することを見出した。また、心筋虚血再灌流障害に対するプログラニューリンの保護作用を明らかにした。今後、急性心筋梗塞後に生じる心不全進展の抑制に向けた、プログラニューリンを用いた新規治療法の確立が期待される。

【略語】

Gm	: granulin
IFN- γ	: interferon- γ
Il1b	: interleukin-1beta
LPS	: lipopolysaccharide

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	佐々木 貴寛 (三重県)
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	甲 第 1 9 8 号
学位授与年月日	令和 6 年 3 月 1 0 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学位論文の題名	急性心筋梗塞後病態におけるプログラニュリンの役割に関する研究
論文審査委員	(主査) 田中 宏幸
	(副査) 位田 雅俊
	(副査) 腰塚 哲朗

本論文は、急性心筋梗塞後の心臓リモデリングおよび虚血再灌流障害におけるプログラニュリンの役割と保護作用について検討したものである。まず、梗塞後のマウス心臓にプログラニュリン陽性マクロファージが顕著に集積することを明らかにした。プログラニュリン欠損マウスは、野生型マウスと比較して、心筋梗塞後に生存率の低下、左室線維化の亢進、QT 間隔の延長、骨髄由来マクロファージ浸潤数の増加を示し、心臓リモデリングの増悪が示唆された。また、プログラニュリン欠損骨髄由来マクロファージ投与は、マウス心筋梗塞モデルにおける QT 間隔を延長させた。低酸素処置後のプログラニュリン欠損骨髄由来マクロファージ培養上清は、酸素・グルコース欠乏条件下における心筋細胞死率を増加させた。すなわち、プログラニュリンの欠損はマクロファージの機能を修飾する可能性が示された。最後に、プログラニュリンの投与は、マウス心筋梗塞モデルにおける梗塞サイズを減少させ、ウサギ心筋虚血再灌流障害モデルにおける左室収縮機能を改善し、左室線維化サイズを減少させた。

以上、本研究は急性心筋梗塞後病態におけるプログラニュリンの保護的な役割と心不全進展の抑制に繋がる新規治療標的としての可能性を明らかにしたことから、博士（薬学）の論文として価値のあるものと認める。