

論文内容の要旨

申請者氏名 村越幹昭

心筋梗塞は世界の死因の 13%を占め、先進国においても死因の上位を占めており、治療法については改善の余地が十分に残された疾患である。心筋梗塞は心臓の細胞に血液を送る冠動脈が動脈硬化により閉塞され、酸素や栄養が得られず心筋細胞が壊死する疾患である。その後、壊死した心筋細胞のスペースを埋めるように心臓線維芽細胞が増殖し、コラーゲンが分泌される。そしてコラーゲンが蓄積した心臓では線維化が起きる。この線維化は心臓の心破裂を防ぐ反面、過剰であると心筋の硬化を招き、心機能を妨げるため問題となっている。従来、心臓の線維化に対する治療法としては心室圧負荷の増大や心臓線維芽細胞の増殖・遊走が標的とされ、レニン・アンジオテンシン系の阻害による包括的な治療が行われてきたが十分な成果は上げられていない。そこで本研究では、心臓線維芽細胞の細胞内代謝に注目し、心筋梗塞後の線維化に対する新規治療法の開発を目指した。心臓線維芽細胞は心筋梗塞後の虚血環境下において生存・増殖できる。そこで「心筋梗塞後の虚血環境下において心臓線維芽細胞は細胞内代謝適応を行うことで生存・増殖している」という仮説を立てた。そして、心臓線維芽細胞の細胞内代謝適応が心筋梗塞後の線維化に対する新規治療標的になるかを検証した。

まず、環境の変化による心臓線維芽細胞の細胞内代謝の違いを調べために、栄養飢餓環境下での代謝産物の蓄積量をメタボローム解析によって網羅的に測定した。その結果、栄養飢餓環境下ではミトコンドリア代謝が生存において重要な役割を担っていることが明らかになった。そして、**Pyrvinium pamoate (PP)** という薬剤により、ミトコンドリア代謝を阻害することができ、栄養飢餓環境下で心臓線維芽細胞の細胞死を誘導できることが明らかになった。この結果は、心臓線維芽細胞が栄養飢餓環境に適応するために細胞内代謝を変化させていること、また **PP** という薬剤はその代謝適応を阻害することで、細胞死を誘導できることを示している。

さらに **PP** が心筋梗塞モデルマウスの心臓線維芽細胞の生存を抑制して、過剰な線維化を軽減できるかを検証した。その結果、**PP** を投与した心筋梗塞モデルマウスでは心筋梗塞後の細胞増殖及び過剰な線維化が抑制され、エコーによる心機能測定でも心機能の改善がみられた。この結果は、**PP** が心筋梗塞後の線維化に対する治療薬になりうることを示唆している。

本研究は、心臓線維芽細胞の細胞内代謝適応が心筋梗塞後の線維化に対する新規治療標的になることを示唆している。今後は、心臓線維芽細胞の細胞内代謝適応メカニズムをより詳細に解明することにより、さらに効果的な治療法の開発に繋がることが期待される。

論文審査結果の要旨

申請者氏名 村越幹昭

村越幹昭氏は、現代社会における三大病のひとつである心筋梗塞の新規治療法に直接繋がる基礎研究を行い、その成果を博士論文としてまとめた。心筋梗塞は心臓の冠動脈が動脈硬化等の原因で詰まることにより、心臓が虚血環境に陥り、心筋細胞が壊死することで引き起こされる。また、心筋梗塞後に心臓線維芽細胞が増殖し、心臓組織の不可逆的な線維化が起こることで、心臓の硬直化が生じ、心機能のさらなる低下が引き起こされ、損傷した心臓組織の治癒・治療を妨げる。そこで、村越幹昭氏は、虚血環境下では、心臓の線維芽細胞が自身の細胞内代謝を調節することで虚血環境でも生存しているという仮説をたてた。また、村越幹昭氏は、その虚血環境下における心臓の線維芽細胞内代謝調節機構を薬剤などで阻害することで心筋梗塞後の心臓線維化をある程度抑制でき、それが心筋梗塞の新規治療法につながると考えた。

村越幹昭氏は、これらの仮説を検証するために、心臓から調整した線維芽細胞を虚血環境下で培養し、細胞内代謝の変化を計測した。その結果、ミトコンドリアのエネルギー代謝が虚血環境下において心臓の線維芽細胞内代謝調節機構に重要な役割を担っていることを見いだした。また、心臓の線維芽細胞内代謝調節機構を特異的に阻害できる薬剤のひとつとしてパモ酸ピルビニウムを同定し、当薬剤の添加により、心臓の線維芽細胞を虚血環境下特異的に殺せることを培養実験により示した。さらに、詳細な生化学的解析により、ミトコンドリアのエネルギー代謝へのパモ酸ピルビニウムの作用機序の同定また分子ターゲットの候補の絞り込みに成功した。

村越幹昭氏は、これらの培養細胞の実験系から得られた結果をもとに、心筋梗塞のマウスモデルを作製、それを用いてパモ酸ピルビニウムの効果を検証した。その結果、パモ酸ピルビニウムの経口投与は、マウスにおいて心筋梗塞後におこる心臓組織の線維化をある程度抑える効果があることが判明した。また、それにともない、心筋梗塞後におこる心機能の低下を軽減することも見いだした。

これら培養細胞また心筋梗塞のマウスモデルも用いた実験結果は、虚血環境によって誘導される心臓の線維芽細胞内代謝調節機構が、心筋梗塞の新規治療ターゲットとなりうることを、またその治療薬のひとつとしてパモ酸ピルビニウムが有効である可能性があることを見いだした。

以上のように、本論文は、心臓線維芽細胞の虚血環境下における細胞内代謝調節機構が心筋梗塞治療のターゲットとなりうることを世界に先駆けて示したもので、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士（バイオサイエンス）の学位論文として価値あるものと認めた。