

審査の結果の要旨

氏名 廖 千恵

本研究は横行大動脈縮窄術(TAC)による圧負荷心において、アレルギー反応や免疫応答に関わる肥満細胞が心房細動の発症にも重要な役割を果たしていることを証明し、そのメカニズムを明らかにしたものです。マウス生体外心房細動誘発モデル、および肥満細胞-心臓繊維芽細胞の共培養アッセイを用いて実験を行い、下記の結果を得ている。

1. 8週齢のオス C57BL/6J マウスに対して TAC 術を施行し、十日後心肥大状態に陥った時点で心房において組織線維化と肥満細胞浸潤が亢進し、ランゲンドルフ灌流下に電氣的に心房刺激を行って誘発される心房細動の頻度と持続時間が著しく増加した。
2. 肥満細胞安定化剤クロモリンの投与により、TAC 術による圧負荷心において、心房に浸潤する肥満細胞の数には変化がなかったが、脱顆粒は抑制されていることがトルイジン及びアビジンの染色により示された。クロモリンの投与によりマッソン染色や Hydroxyproline アッセイにて心房の繊維化およびリモデリングは著しく抑制されることが示された。また、心房細動誘発性は著しく抑制されていることも示された。
3. 肥満細胞欠損マウス(WBB6F1-W/W^v)からの骨髄を野生型マウスに移植したところ、圧負荷心において、心房に浸潤する肥満細胞は認められなかった。さらに、心房リモデリングや心房細動誘発性は肥満細胞欠損マウスの骨髄移植により著しく抑制されることが認められた。
4. マウス骨髄由来肥満細胞 (BMMC) と心臓繊維芽細胞の共培養アッセイにより、BMMC の血小板由来成長因子 (PDGF-A) の発現は共培養後明らかに上昇することを認めた。また、共培養後心臓繊維芽細胞の増殖やコラーゲン発現の増加も確認された。これらの現象はクロモリンおよび PDGFR α 中和抗体の投与により抑制されたため、BMMC 由来の PDGF-A は心臓繊維芽細胞の増殖やコラーゲンの発現を促進することが示された。
5. TAC 術後の野生型マウスに PDGFR α 中和抗体の投与により、心房のリモデリングおよび心房細動の誘発性は明らかに抑制されることが示された。

以上、本研究において肥満細胞は圧負荷下により心房組織に浸潤し、線維形成性サイトカインである **PDGF-A** を放出し、心房リモデリング及び心房細動の発症を促進することを明らかにした。本研究では心房細動における肥満細胞浸潤の病因的役割を解明し、心房細動の治療に新しい方向性を導くと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。