九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Cardiac Autoantibodies Against Cardiac Troponin I in Post-Myocardial Infarction Heart Failure: Evaluation in a Novel Murine Model and Applications in Therapeutics

古澤, 峻

https://hdl.handle.net/2324/7182377

出版情報：Kyushu University, 2023, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

KYUSHU UNIVERSITY

氏　名：　古澤　峻

論文名：　Cardiac Autoantibodies Against Cardiac Troponin I in Post-Myocardial Infarction Heart Failure: Evaluation in a Novel Murine Model and Applications in Therapeutics

（心筋梗塞後心不全における心筋トロポニンI自己抗体：新規マウスモデルにおける評価と治療への応用）

区　分：　甲

論　文　内　容　の　要　旨

【背景】心筋自己抗体は心不全における心筋リモデリング進展に関与することが報告されているが、心筋自己抗体（cardiac autoantibodies；cAAb）を伴う心不全動物モデルは確立されておらず、cAAbに関する研究は限られている。

【目的】cAAbを伴うマウス梗塞後心不全モデルを確立し、cAAbの形成過程や病的意義の解明を通じて治療介入方法を検討する。

【方法と結果】BALB/cマウスに心筋梗塞を作成し、梗塞後14日目にcAAb、特にトロポニンIに対する自己抗体（cardiac autoantibodies against cTnI；cTnIAAb）が雄で約70%、雌で約50%陽性となる梗塞後心不全モデルを確立した。cTnIAAbは梗塞後4日目より出現し、14日目に抗体力価及び陽性率共に最高となり、少なくとも56日目まで持続した。cTnIAAb陽性個体では梗塞後14日目にリンパ節および脾臓に胚中心（CD3-CD19+Fas+GL-7+ B cells）の形成を認めた。cTnIAAb陽性個体では梗塞後56日目までの生存率（76%［陰性群］, 37%［陽性群］; p=0.01, log-rank test）、28日目の左室駆出率（45±4%［陰性群］, 32±4%［陽性群］; p=0.03, t-test）増悪を認めた。cTnIAAb陽性個体では、心筋組織においてIL-6, CCR2などの炎症関連遺伝子発現が亢進し、マクロファージ浸潤及び間質線維化も増加していた。梗塞後0-7日目でのラパマイシン連日投与により梗塞後14日時点のcTnIAAb陽性率（66%［vehicle群］, 6%［rapamycin群］; p<0.01, $\chi 2$ test）は低下した。ラパマイシンによる治療介入は、cTnIAAb自己抗体陽性個体と比較し梗塞後28日目の左室駆出率（27±3%［陰性群］, 16±3%［陽性群］, 28±3%［ラパマイシン群］）や炎症関連遺伝子、マクロファージ浸潤及び間質線維化を抑制した。

【結論】cAAbを伴う梗塞後心不全モデルを確立した。本モデルの解析によりcAAbの形成過程を明らかにし、梗塞後心不全増悪に寄与していることを示した。さらにラパマイシンが梗塞後のcAAb形成を標的とした治療戦略となることが示された。