

論文内容の要旨

氏名	宮川 良博
Evaluation of cancer-derived myocardial impairments using a mouse model (和訳) マウスモデルを用いたがん性心筋障害の評価	

論文内容の要旨

悪液質は骨格筋を萎縮させ、患者の社会活動を低下させる。このような悪液質は進行期がん患者の約 80%にみられ、そのうち約 30%は直接の死因となることが報告されている。近年、がん悪液質により心筋の萎縮や線維化、うっ血性心不全の発症リスクの増加などの心筋障害が引き起こされることが報告されているが、その発生機序など詳細なメカニズムは明らかになっていない。

本論文では、培養細胞やマウスを用いてがん悪液質誘導モデルを作製し、がん悪液質が心筋組織へ及ぼす影響を評価、またその発生機序について検討した。マウスがん悪液質モデルは、大腸がん細胞株 CT26 を腹腔内に播種することで作成し、がん細胞の播種から 2 週間後に心臓を摘出し解析した。悪液質群の心臓では、形態的に心臓重量の減少、心筋細胞の萎縮、左室内腔の拡大が認められた。また生化学的な解析により、悪液質群の心筋組織では細胞内酸化ストレスの蓄積、オートファジーの亢進、ミトコンドリア量の減少が確認された。より詳細に悪液質における心筋の変化を解析したところ、炎症性サイトカイン TNF- α と腫瘍細胞から放出され筋細胞でオートファジーを誘導する HMGB1 の発現量が増加した。また、HMGB1 のレセプターである RAGE の発現量が悪液質群で増加し、リン酸化 IKK の減少、核内 RelA の増加から NF- κ B シグナルが活性化していることが確認された。さらに、心筋細胞株 H9c2 を用いたがん悪液質モデルにおいて代謝フラックス解析を行った結果、悪液質群ではミトコンドリアでの酸化的リン酸化と解糖系双方のエネルギー産生が抑制されることが明らかとなった。

これらの結果より、がん悪液質では心筋組織で異化経路が亢進し、ミトコンドリアの機能障害が惹起されることが示唆された。また、がん悪液質による心筋障害に対する治療法を開発する上で、本マウスモデルが有用であることが示唆された。