



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

ヒト心不全におけるアポトーシスの病態生理学的意義と分子機構の解析

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2008-03-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 藤原, 久義 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/342

は し が き

細胞死は、ネクロシス (necrosis) と、アポトーシス (apoptosis) つまりプログラム細胞死 (programmed cell death) にわけられる。心不全では pump failure のため全身が必要とする血液を供給できず、相対的 hypoxia、鬱血、肥大が心のみならず、肺、肝、脾等に生ずる。心不全はその基礎疾患を問わず進行性に憎悪することを特徴とするが、その成因に心筋細胞の死 (脱落) および、それに伴う心筋線維化が関与すると考えられている。

これまで心筋細胞にはアポトーシスはないと考えられてきたため、心不全の進行に伴う心筋細胞の死もネクロシスとされてきた。しかし、心の hypoxia、虚血・再灌流においてアポトーシスの生化学的マーカーである TUNEL 陽性心筋細胞の出現、およびその関連因子が心筋細胞に誘導されることが明らかになった。我々は剖検心を用いてヒトの心筋梗塞残存心筋細胞に急性期にはアポトーシス抑制因子の Bcl-2 が、陳旧期にはアポトーシス誘導因子の Bax が発現することを報告した。これら心筋梗塞剖検例の多くは心不全死であった。最近、Sharov らはマイクロスフェアを大量に冠動脈に注入したイヌの慢性心不全モデルでアポトーシスが心筋細胞に存在することを示した。さらに近年、心不全において Tumor necrosis factor (TNF- α) や Interleukin-1 等のサイトカインや free radical が上昇することが報告されているが、これらは同時にアポトーシス誘導因子である。これらの所見は、ヒトの心不全においても心筋細胞にアポトーシスが生ずる可能性を強く示唆する。

しかし、不全心の電顕的観察では、アポトーシスの形態学的マーカーである特徴的超微形態を持つ心筋細胞の数は、TUNEL 陽性心筋細胞数と比較し少ない。さらに、成人の心筋細胞は分裂せず、数が増えない。もし TUNEL 陽性心筋細胞がすべてアポトーシスを意味するなら、脱落する心筋細胞は多いので、心不全は慢性の経過をとらずもっと早く進行するはずである。従って、現在、不全心におけるアポトーシスの存在は確立されておらず、また病態生理学的意味も不明である。

そこで、以下の2つの仮説を考えた。1) ヒトの心不全の進行にアポトーシス関連因子、可溶性 Fas (アポトーシス抑制因子) および可溶性 Fas-ligand (sFas-L) (アポトーシス誘導因子) が関与する。2) 心筋細胞が肥大する時、DNA の増殖期には TUNEL 陽性も同時に起こる。この際、アポトーシスの超微形態を伴う場合と伴わない場合があり、前者はアポトーシスを意味し、後者では心筋細胞は死なず単なる肥大を意味する。