（書式１２）

氏　　名	金澤（かなざわ）　正範（まさのり）
学位の種類	博士（医学）
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科（博士課程）医科学専攻
学位論文題目	Post-infarct Cardiac Dysfunction Reduces Bone Mineral Density and Strength in Apolipoprotein E-deficient Mice (Apolipoprotein E 欠損マウスにおいて、心筋梗塞後の心機能障害は骨密度及び骨強度を減少させる)
論文審査委員	主査　教授　下川　宏明 教授　上月　正博　　教授　井樋　栄二

論文内容要旨

【背景】骨粗鬆症は、骨強度の低下により骨折の危険性が増大する疾患である。骨粗鬆症により発症する骨折は患者の生活の質を低下させ、合併症の発症や高い死亡のリスクになることが知られている。近年発表された前向きコホート研究において、急性心筋梗塞や心不全と骨粗鬆症の発症との間に関連があることが報告された。しかしながら、心疾患が直接的に骨粗鬆症を誘発するものかどうか、また、そのメカニズムについては未だ明らかにされていない。これらの知見をふまえ、この重要なテーマについて、本研究でマウスの心筋梗塞モデルを用いて検証することとした。

【方法と結果】私は、マウスの左冠動脈前下行枝結紮術により心筋梗塞を作成し、心機能障害を生じさせたマウスモデルを作成した。同様の手技で、冠動脈の結紮だけを行わないSham手術群も同時に作成を行った。まずddYマウスを用い、手術時の週齢を 8 週齢及び 16 週齢、術後観察週数を 4 週、8 週、16 週とし、雄性、雌性、卵巣摘出を行った雌性のそれぞれの条件においてddYマウスを用いて条件検討を行った。安楽死後に大腿骨を摘出し、quantitative-CTによる解析を行い骨密度の測定を行ったが、心筋梗塞群とSham手術群の間に有意な差はみられなかった。次に、我々は脂質代謝異常および動脈硬化マウスモデルとしてよく知られているApolipoprotein E（ApoE）欠損マウスに同様の手技で急性心筋梗塞を作成した心機能障害マウスモデルを作成した。16 週齢雄性のApoE欠損マウスにおいて、心筋梗塞作成後 8 週の時点で、心筋梗塞群（10 匹）においてSham手術群（10 匹）と比較し、大腿骨の骨密度が有意に低下することが観察された（Sham群 631.1±3.6 vs. 心筋梗塞群 602.7±3.9 mg/cm^3, P<0.0001）。また、3 点曲げ試験による骨強度検査において、心筋梗塞群で最大荷重の値が有意に低下した（Sham群 18.1±0.6 vs. 心筋梗塞群 16.5±0.4 N, P<0.05）。血中骨代謝マーカーの測定も行い、骨吸収マーカーである血清TRACP-5b（tartarate resistant acid phosphatase；酒石酸耐性酸性フォスファターゼ）は心

筋梗塞群において有意に上昇を認めた（Sham群 8.8±0.5 vs. 心筋梗塞群 10.4±0.5 U/L, P<0.05)。一方、骨形成マーカーである血清Osteocalcinは 2 群間で有意差を認めなかった（Sham群 20.45±3.05 vs. 心筋梗塞群 28.7±3.6 U/L, P=0.11)。また骨密度と心臓超音波検査で測定した心機能およびTRACP-5bとの間に有意な相関関係を認め、骨密度・皮質骨厚と骨強度の間にも有意な相関関係を認めた。

【結論】本研究により、ApoE 欠損マウスを用いた心筋梗塞後モデルにおいて、心筋梗塞後の心機能障害により骨密度および骨強度が低下することが初めて示され、骨代謝マーカーの測定結果から骨代謝が骨吸収に傾いていることも併せて確認された。

【所定様式⑬No.1】大学院の課程による者（課程博-医学）

審　査　結　果　の　要　旨

博士論文題目　Post-infarct Cardiac Dysfunction Reduces Bone Mineral Density and Strength in Apolipoprotein E-deficient Mice(Apolipoprotein E 欠損マウスにおいて、心筋梗塞後の心機能障害は骨密度及び骨強度を減少させる)

所属専攻・分野名　医科学専攻　・　循環器内科学分野

氏名　金澤　正範

骨粗鬆症は、骨強度の低下により骨折の危険性が増大する疾患である。骨粗鬆症により発症する骨折は患者の生活の質を低下させ、合併症の発症や高い死亡のリスクになることが知られている。近年発表された大規模臨床研究において、急性心筋梗塞や心不全と骨粗鬆症の発症との間に関連があることが報告された。しかし、心疾患が直接的に骨粗鬆症を誘発するものかどうか、また、そのメカニズムについては未だ明らかにされていない。本研究の目的は、心筋梗塞を作成した心疾患マウスモデルを用いて、心機能の低下が直接的に骨粗鬆症を誘発するかどうかについて検証することとした。

本研究では、マウスの左冠動脈前下行枝結紮術により心筋梗塞を作成し、心機能障害を生じさせたマウスモデルを作成し、安楽死後に大腿骨を摘出し、quantitative-CT による解析を行い骨密度の測定を行った。本研究では第一に、ddY マウスの心筋梗塞モデルを作成し、手術時の週齢・術後観察週数についての様々な条件で、雄性・雌性・卵巣摘出を行った雌性のそれぞれにおいて骨密度の評価を行ったが、心筋梗塞群と Sham 手術群の間に有意な差はみられなかった。本研究では第二に、Apolipoprotein E(ApoE)欠損マウスに同様に急性心筋梗塞を作成し評価を行った。16 週齢雄性の ApoE 欠損マウスに心筋梗塞作成後 8 週の時点で、大腿骨の骨密度の低下を認めた。また、骨強度検査においても心筋梗塞群で最大荷重の値が低下した。ELISA により測定した、骨吸収マーカーの血清 TRACP-5b(tartarate resistant acid phosphatase ; 酒石酸耐性酸性フォスファターゼ)は心筋梗塞群において上昇を認めた。また骨密度と心臓超音波検査で測定した心機能および TRACP-5b との間に有意な相関関係を認め、骨密度・皮質骨厚と骨強度の間にも有意な相関関係を認めた。

本研究では、心疾患が骨密度および骨強度を直接的に低下させ、骨代謝を骨吸収優位に変化させることを世界で初めて直接証明した研究であり、今後の心疾患患者における骨粗鬆症予防・治療の研究の第一歩となり、臨床応用に直結する重要な研究であると考える。

よって，本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。