

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	西村 晃一
論文担当者	主査 坂口 太一
	副査 新村 健
	副査 鈴木 敬一郎
学位論文名	Manipulation of beta-adrenergic receptor in pressure-overloaded murine hearts mimics adverse and reverse cardiac remodeling (圧負荷およびβ受容体刺激を用いたマウスにおける新規非代償性不全心移行モデルの確立)
<p>マウス心不全モデルの一つとして、横行大動脈縮窄手術 (TAC) による機械的圧負荷を加える方法が用いられているが、非代償性不全心への移行過程を十分に再現しているとは言い難い。学位申請者は、過度の交感神経緊張が心不全増悪に深く影響していることに注目し、TACで生じる圧負荷肥大心期にβ受容体作動薬であるイソプロテレノール (ISO) を投与することにより、代償性肥大心から非代償性不全心への移行を再現できるモデルが作成できると考え、本研究を行った。</p> <p>まず TAC による圧負荷肥大心モデルを作成し、2 週後より ISO 3.0mg/kg/day を 7 日間持続投与することにより非代償性不全心を作成できることを確認した。次に TAC の最適期間を決定するため、1、2、3 週間の 3 群で検討を行い、3 週投与群において 91.7%が非代償性不全心に移行することがわかった。さらに TAC3 週間後に投与する ISO の最適用量を決定するために、ISO : 1、3、10mg/kg/day の 3 群で検討したところ、3 mg/kg/day 投与群では有意な血圧上昇がなく、83.3%が非代償性不全心となることがわかった。以上より TAC3 週間後に ISO : 3 mg/kg/day を 7 日間投与することが、最適な非代償性不全心移行モデルであると判明した。また本モデルでは ISO 投与の中断 7 週後に、LVFS が圧負荷肥大心と同等のレベルまで改善し、左室リバースリモデリングを呈した。非代償性不全心移行に関わる遺伝子プロファイルを解析すると、非代償性不全心では Fbn1、Clqtnf6、Loxl2 等、線維化に関連した遺伝子の発現が亢進し、Uqcrc1、Ndufs3、Idh2 等、ミトコンドリア機能に関連した遺伝子の発現が低下していた。また ISO 中断後に左室リバースリモデリングを呈した心筋組織の遺伝子プロファイルは圧負荷肥大心モデルのそれと類似していた。</p> <p>本研究によって、圧負荷肥大心においてβ受容体刺激を操作することにより、再現性を持って非代償性不全心移行、左室リバースリモデリングを呈するモデルの作成が可能であることが判明した。このモデルを使用することによって、心不全治療薬のメカニズムの解明など、今後さらなる発展が期待できることから、学位論文に値すると判断した。</p>	