

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	王 曉航
論文担当者	主 査 新村 健
	副 査 古江 秀昌
	副 査 廣瀬 宗孝
学位論文名	Reactive Oxygen Species Cause Exercise-Induced Angina in a Myocardial Ischaemia-Reperfusion Injury Model (活性酸素種は心虚血再灌流障害における労作性狭心症の発症に 関与する)
論文審査の結果の要旨	
<p>経皮的冠動脈形成術（PCI）は、冠動脈狭窄を低侵襲的・効果的に改善する治療法である。しかしながら、PCI 治療後も 30～40%の患者で狭心症が持続・再発することが問題となっている。本研究では、虚血再灌流（I/R）障害モデルを用いて、I/R 障害後の労作性狭心症の発症に関する分子メカニズムを明らかにする事を目的とした。雄 Sprague Dawley ラット、C57BL/6 マウス、Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1) 遺伝子欠損マウスにおいて、左冠状動脈前下行枝を 30 分間結紮する事により I/R 障害を作成した。I/R 障害は、Evans Blue/TTC 染色による組織学的検査と心電図を用いた電気生理学的検査で評価した。I/R 作成 2 日後にトレッドミルによる 10 分間の運動負荷を行い、脊髄神経細胞におけるリン酸化 ERK (p-ERK) 発現亢進をもって狭心症誘発と評価した。心臓内の活性酸素種産生は、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>アッセイ法と ROS 感受性蛍光色素で評価した。脊髄後根神経節 (DRG) 細胞の機能的解析として、<i>ex vivo</i> DRG 標本を用いたホールセルパッチクランプ法を行った。I/R モデル動物において、I/R に伴い軽度の心筋梗塞とリスクエリア(微小血管障害エリア)が確認された。10 分間の強制運動に伴い、モデル動物では脊髄後角 I-II 層において p-ERK 発現が有意に増加した。また運動負荷に伴いリスクエリアでは H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> が有意に産生された。活性酸素種スカベンジャー、TEMPOL 静脈内投与により、I/R 後の労作性狭心症は改善し、心筋への H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 直接投与は、脊髄後角での p-ERK 発現神経細胞数を増加した。パッチクランプ法により心臓を支配する DRG 神経細胞に TRPA1 が発現することが明らかとなり、TRPA1 遺伝子欠損マウスでは I/R 後の労作性狭心症発症が有意に軽減された。以上より、I/R 後に誘発される労作性狭心症は、運動負荷により活性酸素種が産生し、TRPA1 発現心臓知覚神経が刺激される事により誘発されることが明らかとなった。本研究は、労作性狭心症における疼痛出現メカニズムを解明し、新たな治療戦略を構築していく上で重要なエビデンスを提示した点から、学位に値する研究と評価された。</p>	