

(様式3号)

## 学位論文の要旨

氏名 梶井 俊郎

〔題名〕

Dantrolene prevents ventricular tachycardia by stabilizing the ryanodine receptor in pressure-overload induced failing hearts

(ダントロレンは圧負荷不全心においてリアノジン受容体を安定化させることで心室頻拍を抑制する)

〔要旨〕

【背景】心不全においてリアノジン受容体 (RyR2) からの異常な  $Ca^{2+}$  漏出が心室性不整脈の大きな原因の一つとなっている。我々は、以前に心不全において悪性高熱症の特効薬であるダントロレンが、RyR2 内の N 末端ドメイン (1-61 のアミノ酸配列) と中央ドメイン (2000-2500 のアミノ酸配列) 間のドメイン連関障害を是正し、カルモジュリン (CaM) の RyR2 への結合親和性を高めることによって、異常な  $Ca^{2+}$  漏出を抑制することを報告した。

【目的】我々はダントロレンがマウスの圧負荷心不全モデルにおいて、RyR2 からの異常な  $Ca^{2+}$  漏出を抑制し、薬理的に誘発された心室頻拍 (VT) を予防することができるか否かについて検討した。

【方法】横行大動脈縮窄 (TAC) による圧負荷心不全モデルを作成し、術後 8 週後に心エコーによる心機能評価、VT 誘発試験を施行した。また、単離心筋細胞にて  $Ca^{2+}$  スパーク頻度、筋小胞体内の  $Ca^{2+}$  貯蔵、心筋細胞の自発性  $Ca^{2+}$  濃度変化 (SCaT) を評価した。また、RyR2 に対する CaM の結合性について、免疫染色法を用いて内因性 CaM と蛍光標識した外因性 CaM を導入することで評価した。

【結果】TAC 群では、sham 群に比べて有意に左心室拡大と左室収縮性低下を認めた。エピネフリンを腹腔内注射したところ TAC 群では VT が誘発された。ダントロレンを前投与すると、薬理的に誘発された VT は抑制された。単離心筋細胞において TAC 群では  $Ca^{2+}$  スパーク頻度や SCaT は増加し筋小胞体内の  $Ca^{2+}$  貯蔵は低下し、ダントロレンの存在下では改善していた。RyR2 に対する CaM の結合性について TAC 群で低下していたが、ダントロレンの存在下で改善していた。

【結語】RyR2 の安定化薬であるダントロレンは、異常な  $Ca^{2+}$  漏出を抑制することで後天性の不全心に合併した薬理的な VT を抑制した。ダントロレンは、後天性の心不全に合併する致死性不整脈の新たな治療薬になりうる。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

## 学位論文審査の結果の要旨

令和 2 年 8 月 19 日

報告番号	甲 第 1594 号	氏 名	梶井 俊郎
論文審査担当者	主査教授	濱野 公一	
	副査教授	小林 誠	
	副査教授	矢野 雅文	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Dantrolene prevents ventricular tachycardia by stabilizing the ryanodine receptor in pressure-overload induced failing hearts. (ダントロレンは圧負荷不全心においてリアノジン受容体を安定化させることにより心室頻拍を抑制する)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Dantrolene prevents ventricular tachycardia by stabilizing the ryanodine receptor in pressure-overload induced failing hearts. (ダントロレンは圧負荷不全心においてリアノジン受容体を安定化させることにより心室頻拍を抑制する)			
掲載雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications 第 521 巻 第 1 号 P. 57 ~ 63 (2020 年 1 月 掲載)			
(論文審査の要旨)			
背景:心不全においてリアノジン受容体 (RyR2) からの異常な $Ca^{2+}$ 漏出が心室性不整脈の大きな原因の一つとなっている。我々は、以前に心不全において悪性高熱症の特効薬であるダントロレンが、RyR2 内の N 末端ドメイン (1-61 のアミノ酸配列) と中央ドメイン (2000-2500 のアミノ酸配列) 間のドメイン連関障害を是正し、カルモジュリン (CaM) の RyR2 への結合親和性を高めることによって、異常な $Ca^{2+}$ 漏出を抑制することを報告した。			
目的:我々はダントロレンがマウスの圧負荷心不全モデルにおいて、RyR2 からの異常な $Ca^{2+}$ 漏出を抑制し、薬理的に誘発された心室頻拍 (VT) を予防することができるか否かについて検討した。			
方法:横行大動脈縮窄 (TAC) による圧負荷心不全モデルを作成し、術後 8 週後に心エコーによる心機能評価、VT 誘発試験を施行した。また、単離心筋細胞にて $Ca^{2+}$ スパーク頻度、筋小胞体内の $Ca^{2+}$ 貯蔵、心筋細胞の自発性 $Ca^{2+}$ 濃度変化 (SCaT) を評価した。また、RyR2 に対する CaM の結合性について、免疫染色法を用いて内因性 CaM と蛍光標識した外因性 CaM を導入することで評価した。			
結果:TAC 群では、sham 群に比べて有意に左心室拡大と左室収縮能低下を認めた。エピネフリンを腹腔内注射したところ TAC 群では VT が誘発された。ダントロレンを前投与すると、薬理的に誘発された VT は抑制された。単離心筋細胞において TAC 群では $Ca^{2+}$ スパーク頻度や ScaT は増加し筋小胞体内の $Ca^{2+}$ 貯蔵は低下し、ダントロレンの存在下では改善していた。RyR2 に対する CaM の結合性について TAC 群で低下していたが、ダントロレンの存在下で改善していた。			
結語:RyR2 の安定化薬であるダントロレンは、異常な $Ca^{2+}$ 漏出を抑制することで後天性の不全心に合併した薬理的な VT を抑制した。ダントロレンは、後天性の心不全に合併する致死性不整脈の新たな治療薬になりうる。			
本論文は、圧負荷不全心における心室性不整脈に対するダントロレンの急性効果とその機序を詳細に検討したものであり、学位論文として価値あるものと認めた。			