

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 田中 慎二

〔題名〕

Stabilization of RyR2 maintains right ventricular function, reduces the development of ventricular arrhythmias, and improves prognosis in pulmonary hypertension

(RyR2の安定化による右室機能の維持、心室性不整脈発症の軽減、および肺高血圧症の予後の改善)

〔要旨〕

【背景】

右心室 (RV) の機能障害とそれに関連する不整脈は、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の予後の重要な決定要因として認識されている。

【目的】

心臓リアノジン受容体 (RyR2) の安定剤であるダントロレン (DAN) による右室心筋への直接的な薬理的介入が、モノクロタリン (MCT) 誘発性 PAH ラットモデルにおいて RV 機能障害および不整脈に対する保護効果を有するかどうかを調査することを目的とした。

【方法】

雄の 8 週齢の Sprague-Dawley ラットに、PAH の誘発のために MCT を腹腔内投与した。カテコールアミンによる心室頻拍 (VT) の誘発も、単離された心筋細胞における RyR2 を介した Ca²⁺放出特性に関連して評価された。RV の形態と機能に対する慢性的な圧力過負荷の独立した影響を評価するために、肺動脈絞扼モデルも確立された。

【結果】

MCT 誘発 PAH ラットモデルでは、RV 肥大、拡張、および機能低下が観察され、MCT 誘発 2 か月後の生存率は 0% であった。対照的に、慢性 DAN 治療はこれらすべての RV パラメーターを改善し、生存率を 80% 増加させた。慢性的な DAN 治療はまた、RyR2 からのカルモジュリンの解離を防ぎ、それによって MCT によって誘発された肥大した RV 心筋細胞における Ca²⁺スパークと自発的な Ca²⁺トランジェントを抑制した。エピネフリンは、MCT 誘発性 PAH のラットの 50% 以上で VT を誘発したが、慢性 DAN 治療によって VT の完全に抑制した。

【結論】

DAN による RyR2 の安定化は、PAH に関連する RV 機能障害および致命的な不整脈の発症に対する新しい治療薬としての可能性を秘めている。

学位論文審査の結果の要旨

令和4年8月8日

報告番号	甲 第 1655 号	氏 名	田中 慎二
論文審査担当者	主査教授	濱野 公一	
	副査教授	朝霧 成孝	
	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。)			
Stabilization of RyR2 maintains right ventricular function, reduces the development of ventricular arrhythmias, and improves prognosis in pulmonary hypertension (RyR2 の安定化による右室機能の維持、心室性不整脈発症の軽減、および肺高血圧症の予後の改善)			
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。)			
学位論文の関連論文 Stabilization of RyR2 maintains right ventricular function, reduces the development of ventricular arrhythmias, and improves prognosis in pulmonary hypertension (RyR2 の安定化による右室機能の維持、心室性不整脈発症の軽減、および肺高血圧症の予後の改善) Heart Rhythm. 2022 Feb 5;S1547-5271(22)00119-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.02.003. (Feb. 2022) (著者: <u>Shinji Tanaka</u> , Takeshi Yamamoto, Mei Mikawa, Junya Nawata, Shohei Fujii, Yoshihide Nakamura, Takayoshi Kato, Masakazu Fukuda, Takeshi Suetomi, Hitoshi Uchinoumi, Tetsuro Oda, Shinichi Okuda, Takayuki Okamura, Shigeki Kobayashi, Masafumi Yano)			
(論文審査の要旨)			
【背景】 右心室 (RV) の機能障害とそれに関連する不整脈は、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の予後の重要な決定要因として認識されている。			
【目的】 心臓リアノジン受容体 (RyR2) の安定剤であるダントロレン (DAN) による右室心筋への直接的な薬理的介入が、モノクロタリン (MCT) 誘発性 PAH ラットモデルにおいて RV 機能障害および不整脈に対する保護効果を有するかどうかを調査することを目的とした。			
【方法】 雄の8週齢の Sprague-Dawley ラットに、PAH の誘発のために MCT を腹腔内投与した。カテコールアミンによる心室頻拍 (VT) の誘発も、単離された心筋細胞における RyR2 を介した Ca ²⁺ 放出特性に関連して評価された。RV の形態と機能に対する慢性的な圧力過負荷の独立した影響を評価するために、肺動脈絞扼モデルも作成した。			

【結果】

MCT 誘発 PAH ラットモデルでは、RV 肥大、拡張、および機能低下が観察され、MCT 誘発 2 か月後の生存率は 0%であった。対照的に、慢性 DAN 治療はこれらすべての RV パラメーターを改善し、生存率を 80%増加させた。慢性的な DAN 治療はまた、RyR2 からのカルモジュリンの解離を防ぎ、それによって MCT によって誘発された肥大した RV 心筋細胞における Ca²⁺ スパークと自発的な Ca²⁺ トランジェントを抑制した。エピネフリンは、MCT 誘発性 PAH のラットの 50%以上で VT を誘発したが、慢性 DAN 治療によって VT の完全に抑制した。

【結論】

DAN による RyR2 の安定化は、PAH に関連する RV 機能障害および致命的な不整脈の発症に対する新しい治療薬としての可能性を秘めている。

本論文は肺高血圧症の新しい治療法について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。

(746 字)

備考 審査の要旨は800字以内とすること。