

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 矢野 泰健

〔題名〕

Stabilizing cardiac ryanodine receptor with dantrolene treatment prevents left ventricular remodeling in pressure-overloaded heart failure mice

(圧負荷誘発性心不全マウスモデルにおいてダントロレンによるリアノジン受容体の安定化は、左室リモデリングを抑制する)

〔要旨〕

【背景】ダントロレン(DAN)は RyR2 の N 末端ドメイン Leu<sup>601</sup>-Cys<sup>620</sup> に直接結合し、RyR2 の 4 量体構造を安定化させることにより、RyR2 からの拡張期 Ca<sup>2+</sup>漏出を防ぐ。以前我々は、RyR2 への CaM 高親和性 KI マウス(V3599K)を用いて、横行大動脈縮窄(TAC)による圧過負荷誘発性心肥大マウスモデルにおいて RyR2 からの CaM 解離を抑制することで、Ca<sup>2+</sup>漏出を防ぎ、左室リモデリングを抑制することを報告した。

【目的】横行大動脈縮窄 (TAC) による圧負荷誘発性心肥大マウスモデルにおいてダントロレンの慢性投与が CaM と RyR2 の結合親和性を遺伝的に強化した場合と同様の機序で左室リモデリングを抑制するかを調べた。

【方法】横行大動脈縮窄 (TAC) による圧負荷誘発性心肥大マウスモデルを作成した。野生型マウスを、Sham 群、TAC 群、TAC-DAN 群(ダントロレン 20 mg/kg/day 腹腔内投与)の 3 群に割り付けた。Sham または TAC 手術から 8 週後の生存率、心機能および組織評価、単離心筋細胞を用いた Ca<sup>2+</sup>ハンドリング、RyR2-CaM 結合性の評価を行った。

【結果】TAC-DAN 群は TAC 群と比較し、TAC 手術から 8 週後の生存率は良好であった(TAC 群 49% vs TAC-DAN 群 83%)。また、心エコーと心筋組織においては、TAC 群で認められた左室リモデリングは、TAC-DAN 群で抑制された。TAC 手術から 8 週後の単離心筋細胞では TAC 群で拡張期 Ca<sup>2+</sup>スパーク頻度の増加および RyR2-CaM 結合親和性の低下を認めたが、TAC-DAN 群ではそれらが抑制された。

【結語】ダントロレンの慢性投与により RyR2 を安定化させ、RyR2 からの CaM 解離を抑制することで、RyR2 からの拡張期 Ca<sup>2+</sup>漏出を防ぎ、左室リモデリングが抑制され、予後が改善することを示した。

## 学位論文審査の結果の要旨

令和 5年 3月 14日

報告番号	甲 第 1679号	氏 名	矢野 泰健
論文審査担当者	主査教授	朝霧 成孝	
	副査教授	宮本 達雄	
	副査教授	矢野 雅文	
<p>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。)</p> <p>Stabilizing cardiac ryanodine receptor with dantrolene treatment prevents left ventricular remodeling in pressure-overloaded heart failure mice (圧負荷誘発性心不全マウスモデルにおいてダントロレンによるリアノジン受容体の安定化は、左室リモデリングを抑制する)</p>			
<p>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。)</p> <p>Stabilizing cardiac ryanodine receptor with dantrolene treatment prevents left ventricular remodeling in pressure-overloaded heart failure mice (圧負荷誘発性心不全マウスモデルにおいてダントロレンによるリアノジン受容体の安定化は、左室リモデリングを抑制する)</p> <p>掲載雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications</p> <p>第 642 巻 P.175 ~ 184 (2023 年 1 月 掲載)</p> <p>著者: 矢野 泰健, 小林 茂樹, 内田 智之, 常 耀偉, 縄田 純也, 藤井 翔平, 中村 吉秀, 末富 建, 内海 仁志, 小田 哲郎, 山本 健, 矢野 雅文</p>			
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>【背景】ダントロレン (DAN) はRyR2のN末端ドメインLeu<sup>601</sup>-Cys<sup>620</sup>に直接結合し、RyR2の4量体構造を安定化させることにより、RyR2からの拡張期Ca<sup>2+</sup>漏出を防ぐ。以前我々は、RyR2へのCaM高親和性KIマウス(V3599K)を用いて、横行大動脈縮窄(TAC)による圧過負荷誘発性心肥大マウスモデルにおいてRyR2からのCaM解離を抑制することで、Ca<sup>2+</sup>漏出を防ぎ、左室リモデリングを抑制することを報告した。</p> <p>【目的】横行大動脈縮窄(TAC)による圧負荷誘発性心肥大マウスモデルにおいてダントロレンの慢性投与がCaMとRyR2の結合親和性を遺伝的に強化した場合と同様の機序で左室リモデリングを抑制するかを調べた。</p> <p>【方法】横行大動脈縮窄(TAC)による圧負荷誘発性心肥大マウスモデルを作成した。野生型マウスを、Sham群、TAC群、TAC-DAN群(ダントロレン20mg/kg/day腹腔内投与)の3群に割り付けた。ShamまたはTAC手術から8週後の生存率、心機能および組織評価、単離心筋細胞を用いたCa<sup>2+</sup>ハンドリング、RyR2-CaM結合性の評価を行った。</p> <p>【結果】TAC-DAN群はTAC群と比較し、TAC手術から8週後の生存率は良好であった(TAC群49% vs TAC-DAN群83%)。また、心エコーと心筋組織においては、TAC群で認められた左室リモデリングは、TAC-DAN群で抑制された。TAC手術から8週後の単離心筋細胞ではTAC群で拡張期Ca<sup>2+</sup>スパーク頻度の増加およびRyR2-CaM結合親和性の低下を認められたが、TAC-DAN群ではそれらが抑制された。</p> <p>【結語】ダントロレンの慢性投与によりRyR2を安定化させ、RyR2からのCaM解離を抑制することで、RyR2からの拡張期Ca<sup>2+</sup>漏出を防ぎ、左室リモデリングが抑制され、予後が改善することを示した。</p> <p>本論文はマウスの圧負荷による左室リモデリングのダントロレンによる予防効果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。(702文字)</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			