

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 縄田 純也

〔題名〕

Dantrolene improves left ventricular diastolic property in mineralcorticoid-salt-induced hypertensive rats

(ダントロレンはミネラルコルチコイドおよび塩分負荷による高血圧モデルラットにおいて左室拡張特性を改善する)

〔要旨〕

左室拡張機能障害は左室駆出率が保たれた心不全 (HFpEF) において頻度を増してきており、新たな薬物療法が望まれている。我々はダントロレン (DAN) が、2 型リアノジン受容体 (RyR2) の四量体構造を安定化させ、圧負荷により惹起された心不全における心肥大シグナリングを抑制することを報告した。心肥大は左室拡張特性に強く影響を与える。そこで我々は HFpEF としての特徴をもった、塩分およびミネラルコルチコイドで惹起された高血圧モデルラットに対して DAN が及ぼす効果について検討することとした。

8 週齢、オスの Sprague-Dawley (SD) ラットに対して右片腎摘出 (UNX) を行い、200 mg の酢酸デオキシコルチコステロン (DOCA) を含有したペレットを皮下に植え込み、0.9%食塩水を投与した (UNX+DOCA-salt)。UNX を行い、DOCA を含まないペレットを植え込み、0.9%食塩水負荷を行わない群を対照群として設定した (UNX control)。UNX control 群および UNX+DOCA-salt 群に 100 mg/kg/日の DAN を経口投与し、効果の検証を行った (UNX-DAN および UNX+DOCA-salt+DAN)。

UNX+DOCA-salt では軽度の高血圧が認められた。UNX+DOCA-salt ラットへの DAN 慢性投与 (UNX+DOCA-salt+DAN) は、血圧には影響を及ぼさなかった。DAN での治療は UNX+DOCA-salt 群において拡張早期僧帽弁輪弛緩速度の増加をもたらした。DOCA-salt 群では心筋細胞のサイズ増大が観察されたが、DAN 治療群では増大が抑制されていた。左室線維化面積は UNX+DOCA-salt 群と比較して、UNX+DOCA-salt+DAN 群で有意差をもって小さかった ( $2.0 \pm 0.2\%$  vs  $4.0 \pm 0.4\%$ )。左室スティフネスは UNX+DOCA-salt 群で増大しており、DAN 治療群では増大が抑制されていた。DAN は心筋の弛緩能および左室スティフネスの両面から左室拡張特性を改善した。DAN は HFpEF における新たな治療の選択肢となる可能性がある。

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 6 年 2 月 27 日

報告番号	医博甲第 1689号	氏名	縄田 純也
論文審査担当者	主査教授	宮本 達雄	
	副査教授	伊東 克能	
	副査教授	佐野 元昭	
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 improves left ventricular diastolic property in mineralcorticoid-salt-induced hypertensive rats (ダントロレンはミネラルコルチコイドおよび塩分負荷による高血圧モデルラットにおいて左室拡張特性を改善する)			
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 improves left ventricular diastolic property in mineralcorticoid-salt-induced hypertensive rats (ダントロレンはミネラルコルチコイドおよび塩分負荷による高血圧モデルラットにおいて左室拡張特性を改善する) 掲載雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports 2023 Mar 1;34:101449. (2023年3月掲載) 著者 (全員を記載) Junya Nawata, Takeshi Yamamoto, Shinji Tanaka, Yasutake Yano, Tomoyuki Uchida, Shohei Fujii, Yoshihide Nakamura, Takeshi Suetomi, Hitoshi Uchinoumi, Tetsuro Oda, Shigeki Kobayashi, Masafumi Yano			
(論文審査の要旨) 左室拡張機能障害は左室駆出率が保たれた心不全 (HFpEF) において頻度を増してきており、新たな薬物療法が望まれている。我々はダントロレン (DAN) が、2型リアノジン受容体 (RyR2) の四量体構造を安定化させ、圧負荷により惹起された心不全における心肥大シグナリングを抑制することを報告した。心肥大は左室拡張特性に強く影響を与える。そこで我々は HFpEF としての特徴をもった、塩分およびミネラルコルチコイドで惹起された高血圧モデルラットに対して DAN が及ぼす効果について検討することとした。 8週齢、オスの Sprague-Dawley (SD) ラットに対して右片腎摘出 (UNX) を行い、200 mg の酢酸デオキシコルチコステロン (DOCA) を含有したペレットを皮下に植え込み、0.9%食塩水を投与した (UNX+DOCA-salt)。UNX を行い、DOCA を含まないペレットを植え込み、0.9%食塩水負荷を行わない群を対照群として設定した (UNX control)。UNX control 群および UNX+DOCA-salt 群に 100 mg/kg/日の DAN を経口投与し、効果の検証を行った (UNX-DAN および UNX+DOCA-salt+DAN)。 UNX+DOCA-salt では軽度の高血圧が認められた。UNX+DOCA-salt ラットへの DAN 慢性投与 (UNX+DOCA-salt+DAN) は、血圧には影響を及ぼさなかった。DAN での治療は UNX+DOCA-salt 群において低下した拡張早期僧帽弁輪弛緩速度の増加をもたらした。DOCA-salt 群では心筋細胞のサイズ増大が観察されたが、DAN 治療群では増大が抑制されていた。左室線維化面積は UNX+DOCA-salt 群と比較して、UNX+DOCA-salt+DAN 群で有意差をもって小さかった ( $2.0 \pm 0.2\%$ vs $4.0 \pm 0.4\%$ )。左室スティフネスは UNX+DOCA-salt 群で増大しており、DAN 治療群では増大が抑制されていた。DAN は心筋の弛緩能および左室スティフネスの両面から左室拡張特性を改善した。DAN は HFpEF における新たな治療の選択肢となる可能性がある。			
本論文は左室駆出率の保たれた心不全の新たな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。 (709字)			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。