

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 藤井 翔平

〔題名〕

RyR2-targeting therapy prevents left ventricular remodeling and ventricular tachycardia in post-infarction heart failure

(心筋梗塞後心不全においてリアノジン受容体を標的とした治療は左室リモデリングと心室頻拍を抑制する)

〔要旨〕

【背景】 ダントロレン (DAN) は、心臓リアノジン受容体 (RyR2) の N 末端ドメインの Leu601-Cys620 に結合する。これは、骨格筋型リアノジン受容体の Leu590-Cys609 に対応し、RyR2 を介した拡張期 Ca^{2+} 漏出を抑制する。

【目的】 今回我々は DAN の慢性投与が心筋梗塞後の左室リモデリングと心室頻拍 (VT) を抑制するかどうか、また、RyR2 へのカルモジュリン (CaM) の結合親和性を高めることにより拡張期 Ca^{2+} 漏出を抑制すると特定されている V3599K 遺伝子変異においても同様な結果が得られるかどうかを検討した。

【方法と結果】 冠動脈左前下行枝結紮によるマウス心筋梗塞 (MI) モデルを作成した。野生型マウスを、野生型 sham 群 (WT-Sham)、DAN を投与した野生型 sham DAN 群 (WT-Sham-DAN)、野生型 MI 群 (WT-MI)、そして DAN 治療を行った野生型 MI DAN 群 (WT-MI-DAN) の 4 群に分類した。また、ホモタイプ RyR2V3599K/+ ノックインマウス (KI マウス) を V3599K Sham 群 (V3599K-Sham)、KI MI 群 (V3599K-MI) の 2 つの群に分類した。これらのマウスを術後 12 週後に評価した。

【結果】 生存率では WT-MI 群が 40%であったのに対して WT-MI-DAN 群が 73%、V3599K-MI 群で 70%であり生存率の著明な改善を認めた。また、WT-MI-DAN 群、V3599K-MI 群において心エコー検査、組織の解析で左室リモデリングが抑制され、エピネフリン負荷による心室頻拍誘発試験では VT の誘発が抑制された。単離心筋細胞において WT-MI 群では Ca^{2+} スパーク頻度が増加し、RyR2 への CaM の結合親和性が低下していたが WT-MI-DAN 群、V3599K-MI 群では改善していた。

【結語】薬物的および遺伝子学的に RyR2 を安定化させる治療は心筋梗塞後の左室リモデリングや不整脈の誘発を抑制することが示唆された。

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 20日

報告番号	医博甲第1690号	氏名	藤井 翔平
論文審査担当者	主査教授	池田 栄二	
	副査教授	中井 彰	
	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。)			
RyR2-targeting therapy prevents left ventricular remodeling and ventricular tachycardia in post-infarction heart failure (心筋梗塞後心不全においてリアノジン受容体を標的とした治療は左室リモデリングと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。)			
RyR2-targeting therapy prevents left ventricular remodeling and ventricular tachycardia in post-infarction heart failure (心筋梗塞後心不全においてリアノジン受容体を標的とした治療は左室リモデリングと心室頻拍を抑制する)			
掲載雑誌名 Journal of Molecular and Cellular Cardiology 第178号 P.36~50 (2023年3月掲載)			
著者 (全員を記載) Shohei Fujii, Shigeki Kobayashi, Yaowei Chang, Junya Nawata, Ryosuke Yoshitomi, Shinji Tanaka, Michiaki Kohno, Yoshihide Nakamura, Hironori Ishiguchi, Takeshi Suetomi, Hitoshi Uchinoumi, Tetsuro Oda, Shinichi Okuda, Takayuki Okamura, Takeshi Yamamoto, Masafumi Yano)			
(論文審査の要旨)			
【背景】 ダントロレン (DAN) は、心臓リアノジン受容体 (RyR2) の N 末端ドメインの Leu601-Cys620 に結合する。これは、骨格筋型リアノジン受容体の Leu590-Cys609 に対応し、RyR2 を介した拡張期 Ca^{2+} 漏出を抑制する。			
【目的】 今回我々は DAN の慢性投与が心筋梗塞後の左室リモデリングと心室頻拍 (VT) を抑制するかどうか、また、RyR2 へのカルモジュリン (CaM) の結合親和性を高めることにより拡張期 Ca^{2+} 漏出を抑制すると特定されている V3599K 遺伝子変異においても同様な結果が得られるかどうかを検討した。			
【方法と結果】 冠動脈左前下行枝結紮によるマウス心筋梗塞 (MI) モデルを作成した。野生型マウスを、野生型 sham 群 (WT-Sham)、DAN を投与した野生型 sham DAN 群 (WT-Sham-DAN)、野生型 MI 群 (WT-MI)、そして DAN 治療を行った野生型 MI DAN 群 (WT-MI-DAN) の 4 群に分類した。また、ホモタイプ RyR2V3599K/+ ノックインマウス (KI マウス) を V3599K Sham 群 (V3599K-Sham)、KI MI 群 (V3599K-MI) の 2 つの群に分類した。これらのマウスを術後 12 週後に評価した。			
【結果】 生存率では WT-MI 群が 40%であったのに対して WT-MI-DAN 群が 73%、V3599K-MI 群で 70%であり生存率の著明な改善を認めた。また、WT-MI-DAN 群、V3599K-MI 群において心エコー検査、組織の解析で左室リモデリングが抑制され、エピネフリン負荷による心室頻拍誘発試験では VT の誘発が抑制された。単離心筋細胞において WT-MI 群では Ca^{2+} スパーク頻度が増加し、RyR2 への CaM の結合親和性が低下していたが WT-MI-DAN 群、V3599K-MI 群では改善していた。			
【結語】 薬物学的および遺伝子学的に RyR2 を安定化させる治療は心筋梗塞後の左室リモデリングや不整脈の誘発を抑制することが示唆された。			
本論文は RyR2 への CaM 結合親和性を保つことで心筋梗塞後の左室リモデリングや不整脈の誘発を抑制できる可能性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。			