

審査の結果の要旨

氏名 江藤陽子

本研究は、心肥大モデルの違いによる心肥大の形態学的特徴、及び心肥大形成における情報伝達物質カルシニューリンの役割について、ラット自発走運動モデルと上行大動脈縮窄モデルを用いて検討したものであり、下記の結果を得た。

1. 江藤の開発した自発走運動モデルは従来の強制的な運動モデルに匹敵する運動量を課すことができ、かつ強制運動で問題となるストレスによる影響もなく、より生理的な動物運動モデルであることが示された。また、大動脈縮窄による圧負荷モデルのような左室拡張終期圧の上昇やナトリウム利尿ペプチドの増加は認めず、心機能の保たれた代償性の心肥大であることが示された。
2. 自発走運動モデル及び上行大動脈縮窄モデルのいずれも心肥大を形成したが、心筋細胞横径が有意に増大したのは大動脈縮窄群のみであり、自発走運動モデルでは心筋細胞が縦方向に肥大することが示唆された。また心エコーにおいても運動モデルでは左室内腔の拡大が認められ、いわゆるスポーツ心臓に相当する形態を呈した。
3. カルシニューリンの脱リン酸化酵素活性は運動誘発性の心肥大において有意に上昇した。一方、上行大動脈縮窄による心肥大においては、代償期と考えられる初期の段階でカルシニューリン脱リン酸化酵素活性が上昇したが、非代償期と考えられる時点ではむしろ低下し、カルシニューリンは適

応としての代償性心肥大を形成する過程で重要な役割を果たすことが示唆された。

4. 運動モデルにカルシニューリン阻害薬であるサイクロスポリンを投与すると、心肥大を完全に抑制した。一方、大動脈縮窄圧負荷モデルにサイクロスポリンを投与したところ、心肥大は軽減されたが完全には阻止されなかった。これらの結果は、カルシニューリンが適応としての心肥大を形成する上で重要な物質であるという上記3の結論を裏付ける。

以上、本研究において、心肥大形成から心不全へ移行する過程で重要とされるカルシニューリンは、病的な圧負荷心肥大よりも、運動誘発性の心肥大形成に重要な役割を果たすことが示された。本研究は心肥大形成における情報伝達物質の新たな役割を見出し、心肥大・心不全の治療法の開発に大きな貢献をなすことから、学位授与に値するものと考えられる。