

〔課程-2〕

審査の結果の要旨

氏名 黒田 亮平

本研究はストレス環境下において $\alpha_2$ 受容体刺激が心機能に与える影響およびストレス心筋症の分子メカニズムとの関連を明らかにするため、アドレナリン投与モデルおよび身体拘束ストレスモデルにおいて心エコーによる心機能測定、細胞内シグナルの解析を試みたもので、下記の結果を得ている。

1. ストレス心筋症のモデルとして知られているアドレナリン投与モデルにおいて、ラット左心室の収縮低下が生じることを確認した。収縮の低下は前壁・後壁の両方で生じていることを確認した。
2. 身体拘束のみ（IMO群）では収縮能に変化はなかったが、身体拘束を30分行った後に $\alpha_2$ 受容体作動薬のキシラジンを投与した群（IMO+Xy群）で、拘束終了5分後に前壁に限局した一過性のEjection fractionの低下が生じた。この収縮低下は20分後には改善した。拡張能の指標であるE/Aは変化しなかった。
3. 身体拘束により血中カテコラミン濃度は5分をピークとして30分後にはベースラインに戻った。一方、身体拘束開始5分後にキシラジンを投与するとその血中カテコラミン濃度の上昇は抑制されるが、拘束開始30分後にキシラジンを投与すると、逆にカテコラミン濃度が上昇する現象が見いだされた。
4. IMO+Xy群の心筋のウェスタンブロットでは、CaMKII、およびその基質であるMyBP-C、Phospholambanのリン酸化が亢進することが明らかとなった。特にCaMKII、MyBP-Cのリン酸化は前壁に比して後壁で強く、部位による活性化の差が認められた。Akt、p44/42MAPKは身体拘束によってリン酸化するが、キシラジン投与により脱リン酸化した。Ryanodine receptor、TnIは変化しなかった。

5.  $\alpha_2$ 受容体が心筋細胞膜で発現していることを免疫染色および細胞分画を用いたウエスタンブロットで示した。非心筋細胞では $\alpha_2$ 受容体刺激がCaMKIIの活性化を惹起することが報告されており、心筋細胞でも同様の経路により活性化する可能性が示唆された。
6.  $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 、 $\alpha_2$ 受容体、Gs蛋白、Gi蛋白、GRK2の発現に部位による差は認めなかった。
7. IMO+Xy群にGi蛋白阻害薬のPTXを身体拘束開始48時間前に投与すると前壁の収縮低下が改善した。一方で $\beta_2$ 受容体阻害薬のICI-118,551を投与しても収縮低下は改善しなかった。PTXを投与すると死亡例が増加し、Gi蛋白の活性化は一時的な局所の収縮低下を引き起こすが、予後においては心保護的に作用している可能性が示唆された。

以上、本論文は身体拘束ラットに $\alpha_2$ 受容体刺激を加えることで、従来のストレス心筋症モデルと異なる前壁に限局した収縮低下が生じることを見だし、Gi蛋白を介する経路が関与することを明らかとした。また、CaMKII関連分子が局所的に活性化することも明らかとした。本研究は分子メカニズムが未知に等しいストレス心筋症の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。