

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	保 野 慎 治
論文題目	Endogenous cardiac natriuretic peptides protect the heart in a mouse model of dilated cardiomyopathy and sudden death (拡張型心筋症、突然死マウスモデルにおいて内因性ナトリウムペプチドは心保護に働く)		
(論文内容の要旨)			
治療法の進歩にも拘らず心不全の予後はいまだ不良であり、心不全発症・進展に関わる分子機構解明に基づいた新規治療法開発が望まれる。心房性および脳性ナトリウム利尿ペプチド (ANP、BNP) の発現は不全心において亢進し、心不全の重症度と強く相関することが知られている。ANP は心房から、BNP は心室から主に分泌されるホルモンであり、種々の組織に存在する共通の受容体 guanylyl cyclase-A (GC-A) を介して効果を発揮する。以前我々は、GC-A ノックアウトマウス(GC-A^{-/-})を用いて心筋梗塞後に遺伝子発現が亢進する ANP・BNP が、心筋梗塞後の病態において心保護的に働くことを報告した。しかし、拡張型心筋症の様な非虚血性慢性心不全の病態進展における内因性 ANP・BNP の役割は明らかでない。一方我々は、転写抑制因子 neuron-restrictive silencer factor (NRSF)が ANP・BNP 遺伝子発現を抑制していることを発見した。NRSF の働きを心筋特異的に阻害した心臓特異的優勢抑制変異型NRSF トランスジェニックマウス(dnNRSF Tg)は、ANP・BNP 遺伝子発現亢進と同時に、加齢に伴う進行性の心収縮能低下と心拡大を呈し、心室性不整脈により突然死をきたした。これはヒトにおける拡張型心筋症とそれに伴う突然死に類似する病態と考えられた。 そこで本研究では、ヒト拡張型心筋症・突然死発症モデルマウスである dnNRSF Tg における GC-A を介した内因性 ANP・BNP の作用の意義を検討する目的で dnNRSF Tg と GC-A^{+/+}との掛け合わせを行った。まず、生存率について検討したところ、dnNRSF Tg;GC-A^{+/+}は生後 4 週齢までに約 80%が死亡し、内因性 ANP・BNP は dnNRSF Tg の生存維持に重要であることが示された。次に、生存率に差を認めない dnNRSF Tg と dnNRSF Tg;GC-A^{+/+}の心一体重比を評価したところ、dnNRSF Tg と野生型マウスの心一体重比に有意差がない 8 週齢において、dnNRSF Tg;GC-A^{+/+}の心一体重比は dnNRSF Tg に比して有意に増加しており、心エコーならびに左心室カテーテルによる血行動態評価にても、dnNRSF Tg は野生型、GC-A^{+/+} と比べ差は認めなかったが、dnNRSF Tg;GC-A^{+/+}は有意な左室拡張末期径拡大と左室収縮・拡張能障害を示した。組織学的検討でも、dnNRSF Tg;GC-A^{+/+}では HE 染色にて他の genotype と比べ明らかな左室内腔拡大を認め、また Masson's trichrome 染色にて dnNRSF Tg よりも強い心臓線維化を認めた。さらに病的心負荷の指標として心筋胎児型遺伝子の発現レベルを 8 週齢にて検討したところ、dnNRSF Tg;GC-A^{+/+}では dnNRSF Tg と比較して ANP、skeletal α-actin 遺伝子発現はさらに増加し、病的心で低下する SERCA2 遺伝子発現は有意に低下していた。 本研究にて、拡張型心筋症・突然死モデルマウスである dnNRSF Tg において ANP・BNP の共通受容体である GC-A はその病態進行を抑制していることが明らかとなった。このことは dnNRSF Tg における内因性 ANP・BNP 発現亢進は、心機能低下、突然死に対し抑制的・保護的に働くことを示しており、病的心における ANP・BNP 遺伝子発現亢進の心保護作用が示された。また本研究は、非虚血性慢性心不全・致死性不整脈に対する治療薬としての ANP・BNP の新たな可能性を示唆するものと考えられた。			

(論文審査の結果の要旨)
本研究では、ヒト拡張型心筋症・突然死発症モデルマウスである、優勢抑制変異型 NRSF 心臓特異的過剰発現マウス (dnNRSF Tg) を用いて、その病態進行における内因性 ANP および BNP の作用を検討した。ANP および BNP の共通の受容体である GC-A を遺伝的に欠失した GC-A ノックアウトマウス (GC-A ^{-/-}) と dnNRSF Tg との交配実験では、dnNRSF Tg;GC-A ^{-/-} は生後 4 週齢までに約 80%が死亡した。dnNRSF Tg;GC-A ^{+/+} の 20 週齢までの生存率は約 80%と、dnNRSF Tg と生存率に差を認めなかったが、8 週齢において dnNRSF Tg と比較して有意な心/体重比増加、左室拡張末期径拡大、左室収縮・拡張能障害の増悪を示した。さらに dnNRSF Tg;GC-A ^{+/+} は dnNRSF Tg と比較し強い心臓線維化を認め、病的心でみとめられる変化である、ANP、skeletal α -actin 遺伝子の有意な発現増加と、SERCA2 遺伝子の有意な発現低下を認めた。以上より、拡張型心筋症・突然死モデルマウスである dnNRSF Tg において心臓ホルモンである ANP および BNP は共通の受容体 GC-A を介して、その病態進行抑制に一部関与している可能性が示された。
以上の研究は、慢性心不全・致死性不整脈に対する治療標的としての ANP・BNP/GC-A 系の可能性を示唆するものである。
したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値のあるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 2 2 年 1 月 6 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。
要旨公開可能日： 年 月 日 以降