

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	木 下 秀 之
論文題目	T-Type Ca2+ Channel Blockade Prevents Sudden Death in Mice With Heart Failure (T 型カルシウムチャネル阻害は心不全マウスの突然死を予防する)		
(論文内容の要旨)			
近年の薬物治療の進歩にもかかわらず慢性心不全患者の予後は不良であり、その病態解明に基づく新規治療標的の同定が望まれる。慢性心不全の約半数は心室性不整脈に起因する突然死であるが、治療法は限られている。我々は不全心における遺伝子発現変化分子機構の研究過程で転写抑制因子 neuron-restrictive silencer factor(NRSF)が心房性および脳性ナトリウム利尿ペプチド(ANP および BNP)遺伝子などの、胎児期の心筋に発現するが生後心筋の成熟過程で発現が抑制される遺伝子の発現を抑制していることを見出した。優性抑制変異型 NRSF を用い NRSF の機能を心筋特異的に阻害したマウス(dnNRSF-Tg)を作製した所、dnNRSF-Tg は心機能低下と心室性不整脈による突然死を呈した。ANP 同様に病的な心筋にて再発現し、心不全進行や不整脈発生への関与が考えられる T 型電位依存性カルシウムチャネル(TCC)の発現がこのマウスの心臓にて亢進し、TCC をコードする遺伝子(CACNA1H)上に NRSF 結合部位が存在していた。 そこで本研究では、拡張型心筋症・突然死モデルである dnNRSF-Tg の致死性不整脈、突然死発症における TCC の役割を検討する目的で、dnNRSF Tg に TCC 拮抗薬を投与し、効果を検討した。まず dnNRSF Tg に TCC および L 型カルシウムチャネル(LCC)拮抗薬である efonidipine(以下 Efo)と、選択的 LCC 拮抗薬である nitrendipine(以下 Nit)を投与し、その効果を比較した。Efo は dnNRSF Tg における血行動態や組織学的指標には変化を与えないものの、生存率を有意に改善した。Efo は、dnNRSF-Tg における心室性期外収縮・心室頻拍の増加、電極カテーテルを用いた電気生理学的検査での心室頻拍誘発を有意に抑制し、この心室頻拍抑制効果は同様に TCC 阻害作用を持つ mibefradil においても認めた。より選択的な TCC 阻害薬である R(-)efonidipine も同様に、血行動態・心機能に影響を与えず dnNRSF-Tg の生存率を改善した。以上より、TCC 阻害は dnNRSF-Tg の心室性不整脈を抑制し生存率を改善することが示された。次に TCC 阻害が致死性不整脈を抑制する機序を検討した。Efo は、dnNRSF-Tg からの単離心筋細胞の活動電位にみられる静止膜電位上昇を正常化させ、不整脈源性基質を改善させた。さらに心電図周波数解析および尿中カテコラミン排泄量測定にて、Efo は dnNRSF Tg で認められる交感神経活性亢進、副交感神経活性低下を改善し、不整脈のトリガーも抑制していた。以上より、Efo は心筋細胞に対する直接作用と、自律神経活動調節作用を介して dnNRSF-Tg の心室性不整脈・突然死を抑制することが明らかとなった。また TCC 阻害の効果を他の心不全モデル動物でも検討するために、心筋梗塞モデルマウスに Efo と Nit を投与し比較した所、Efo は心筋梗塞後生存率を有意に改善し、電気生理学的検査での心室頻拍誘発を抑制した。以上の結果より、TCC 阻害は心筋細胞に対する直接作用と自律神経活動修飾作用の両者を介して心室性不整脈・突然死に対し予防的に働くことが示された。種々の心不全モデルにおいて T 型カルシウム電流の活性化が報告されており、また交感神経活性亢進、副交感神経活性低下はヒト慢性心不全、心筋梗塞においても認められていることより TCC 阻害が心不全患者の不整脈・突然死に対する新規治療法として有効である可能性が示唆された。			

(論文審査の結果の要旨)			
慢性心不全は予後不良の疾患であり、特にその死因の約半数を占める心室性不整脈による突然死に対する治療は限られている。我々は不全心において発現が増加する T 型電位依存性カルシウムチャネル(TCC)が心不全進行や不整脈発生に関与する可能性を考え、本研究において心不全に伴う心室性不整脈・突然死に対する TCC 阻害の効果を検討した。心機能低下と心室頻拍による突然死を発症する優性抑制変異型 NRSF 心筋特異的過剰発現マウス (dnNRSFTg) に対して、TCC 阻害薬投与は生存率の改善、心室性不整脈発生の減少、心室頻拍誘発の減少をきたした。TCC 阻害薬は、dnNRSFTg においてその心筋細胞静止膜電位上昇を抑制し、また心電図周波数解析および尿中カテコラミン排泄量測定によって示される副交感神経活性低下、交感神経活性亢進を改善させた。さらに心筋梗塞モデルマウスにおいても同様に TCC 阻害薬投与は生存率改善と心室頻拍誘発率減少を示した。以上の結果より TCC 阻害は心機能低下・突然死モデルマウスにおいて心室性不整脈・突然死を抑制することが示され、その機序として病的心筋にて誘導される T 型 Ca チャネルに対する抑制と、自律神経機能改善作用が関与していることが考えられた。 以上の研究は T 型 Ca チャネル阻害の心室性不整脈・突然死抑制効果解明に貢献し、慢性心不全患者の心室性不整脈・突然死発症予防法の開発に寄与するところが多い。 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22年2月10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			