

氏名（本籍） ほんだ たけし （鳥取県）

学位の種類 博士（医学）

学位授与番号 甲第 676 号

学位授与日付 平成 31 年 3 月 14 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当

学位論文題目 Turtle spongy ventricles exhibit more compliant diastolic property and possess larger elastic regions of connectin in comparison to rat compact left ventricles

審査委員 教授 上村 史朗 教授 山内 明 教授 畠 二郎

#### 論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

臨床疫学的研究から、左心室の収縮機能低下を伴わない心不全患者が多く存在することが明らかになっているが、その発症機序は解明されておらず、有効な治療法がないのが現状である。

本研究は、緻密心筋を有するラットと海綿状心室を有するアカミミガメを用いて、比較生理学および進化的実験手法によって心臓拡張機能にアプローチしている。受動的拡張機能（Compliance）の評価においては、ラットの左室はカメの心室に比して、きわめて伸展性が低いことが明らかになった（剛性定数： $99.0 \pm 7.3$  vs.  $2.07 \pm 0.62$ ,  $p < 0.05$ ）。また、単離心筋でも同様にラット心室筋は非常に低い伸展性を示し、断面積当たりの剛性がカメ心室筋の 2.8 倍であった。能動的拡張機能（Relaxation）の評価では、ラットの左室等容性弛緩の時定数はカメの心室のそれよりも有意に小さく（ $10.7 \pm 0.96$  msec vs.  $67.4 \pm 3.55$  msec,  $p < 0.05$ ）、ラット左心室の高い弛緩能が示された。一方、最大細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度の到達時間および細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度の減衰時間はラットで有意に短く、迅速な収縮・弛緩に対応していた。バネ分子の配列検討では、弾性領域であるコネクチン PEVK 領域のアミノ酸数がカメで有意に多く、心室や心筋細胞の伸展性と正相関を示した。これらの結果は、哺乳類の心臓が進化の過程で心室、心筋細胞、および分子レベルで伸展性を抑制してきたことを示唆しており、進化によって制限されてきた心室伸展性が、加齢や高血圧の要因によって強調されて拡張機能障害を発症する可能性を示している。

本研究は本人が中心となってい、心疾患領域での重要な課題である心室拡張機能障害の発症機序の一部を解明したオリジナリティと精度の高い研究であり、今後の基礎医学および循環器科学の発展に資するものである。

## 学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査発表会では、申請者から本研究の背景として人口の高齢化に伴って著明に増加している心室拡張機能障害による心不全発症の分子機序の解明の必要性和本研究自体の意義づけ、実際に行った実験方法、得られた結果とその科学的解釈、さらに今回の研究結果に基づいた今後の心不全治療の展望について説明が行われた。特に、心筋拡張能の評価方法を含む *ex vivo* 実験手法、単利心筋を用いた心筋弛緩特性の検討法、さらにコネクチン遺伝子の解析方法などが詳細かつ明快に解説され、得られた結果の正確性と再現性が確認された。

続いて、発表内容に対して審査委員長を含めた3名の審査員から質疑応答が行われたが、申請者からはすべての質問に対して的確な回答と専門知識に基づく説明がなされた。特に、胎児心筋で発現するヒトコネクチン N2A 領域が成人では発現が観られなくなるメカニズムに関する質問に対しては、出生後に変化する要因のうち冠血流や動脈血酸素濃度の激的な変化が引き金となること、さらに、*ccdc* (coiled-coil domain containing) 141 がコネクチンの mRNA 発現量を調節する重要な因子である可能性を示して説明を行った。また、今回の研究の結果からコネクチンのアイソフォームを成人型に移行させる分子を抑制的に制御することによって、左心室拡張能を改善させうる可能性を示し、また、カメに見られるメッシュ状の心室構造はヒトにおける心室緻密化障害のモデルとなる可能性を進化学的な視点から説明した。

以上、本研究は臨床的および学術的重要性、研究手法の妥当性、結果の分析と考察内容はいずれも学位授与に値するものであると判断する。さらに申請者は、発表能力、質疑応答能力、および将来にわたる研究遂行能力のすべてを十分に身に付けており、審査員の合議によって合格と判断した。