

氏 名（本籍） ^{ささえ}笹江 ^{ゆみ}友美 （ 京都府 ）

学 位 の 種 類 博士（医学）

学位授与番号 甲 第 629 号

学位授与日付 平成 28 年 3 月 17 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 **Left ventricular mechanics and myocardial calcium dynamics in short-term and long-term hyperthyroid mice**

審 査 委 員 教授 石原 克彦 教授 種本 和雄 教授 金藤 秀明

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

心筋の連続的な収縮・弛緩における Ca^{2+} の制御において、上昇した細胞内 Ca^{2+} 濃度の復帰は Ca^{2+} を細胞外へ移動させる $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換輸送体 (NCX) と小胞体へ取り込ませる SERCA (筋小胞体/小胞体 Ca^{2+} -ATPase) が中心的役割を担う。

甲状腺ホルモンは、生理的・病理的刺激に対する心臓の適応を制御しており、短期間の甲状腺機能亢進は心機能の亢進をもたらすのに対し、長期間では Ca^{2+} 濃度の制御異常により心筋収縮力が障害される。

C57BL/6J (雄 8 週齢) に甲状腺ホルモン (T3) を腹腔内に毎日投与し、甲状腺機能亢進状態を長期間 (8 週間) 持続させた後に、左室にカテーテルを留置して心力学を評価した。甲状腺ホルモンによる収縮期動脈抵抗の低下と循環血液量の増加といった間接的影響を排除して心機能の評価するために、心負荷に影響されない指標である最大弾性率 (Ees) を測定したところ、対照の無投与群および短期間 (1 週間) 投与群と比較して、長期間投与群では約 40% 有意に低下した。この結果は本実験モデルにおいて甲状腺ホルモンの投与期間の長短が心臓の収縮力低下の有無に直接関連することを示した。

心筋における NCX と SERCA のタンパク質の量をウェスタンブロットで解析したところ、NCX は長期群で約 30% のみ減少するのに対して、SERCA は短期・長期両群で約 3 倍に増加した。単離心筋細胞の解析では、長期群において 1Hz の電気刺激によって惹起される最大 Ca^{2+} 濃度に差はないものの Ca^{2+} 濃度の低下速度亢進と細胞収縮の低下を認めた。免疫組織学的解析で長期群の心筋組織における NCX の局在異常を認めた。

本論文はマウスへの甲状腺ホルモン長期投与により誘導される心臓収縮力低下機構における Ca^{2+} 濃度の制御異常を臓器・細胞・分子レベルで明らかにした。遺伝子改変マウスを用いたより詳細な解析への基盤となる論文である。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査発表会においては、丁寧に準備されたスライドを用い、背景と実験方法、結果とその考察が適切に発表された。背景として心機能評価において心負荷に影響されない指標である最大弾性率(Ees)を測定する意義について、左心室圧-容積の関係図を用いて平易に説明した。結果の解釈における留意点としてマウスとヒトの差異を的確に説明した。

質疑応答では、実験方法に関する質問に対して、甲状腺機能亢進症の臨床例より高濃度の T3 が実験に用いられたこと、求心性心肥大・心拡大を区別することなく心重量の増加をもって心肥大と評価したことを答え、方法を十分検討して実験を行ったことが示された。結果の解釈に関する質問に対しても以下のように根拠を示して明確に考えを述べた。1) T3 の短期・長期投与による心機能障害の差異は、一定期間内に投与量を変化させた他者の報告例との比較検討により、総投与量よりは投与期間に依存する。2) T3 投与により NCX、SERCA のタンパク質量が変動する機序は転写制御による。3) T3 長期投与では、NCX の減少と SERCA の増加が生じるものの、心筋と収縮・弛緩に関連した Ca^{2+} 動態では、 Ca^{2+} の増加時には影響なく、減少時には促進するという部分的な変化にとどまるのに筋収縮力が低下するのはなぜかとの質問に対して、免疫組織学的解析で認められた NCX と筋小胞体を取り巻く筋線維である T 管との位置関係の異常が機能障害に関与するとの考察を示した。実験結果の微小な変化をも詳細に検討し、今後の課題を的確に捉えていることが示された。SERCA を介するカルシウムハンドリングの比率が増えることで心筋のエネルギー効率が改善しているとの解釈は、臨床で検証する必要性和治療戦略に応用できる可能性を内包し、本研究は医学的に重要な意義を持つと高く評価された。

以上により、本研究は学位授与に値するものと判断された。