

甲 第 号

光山 晋一 学位請求論文

# 審 查 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲第	号	氏名	光山 晋一
論文審査担当者	委員長		教授	谷口 繁樹
	副委員長		教授	吉栖 正典
	委員		教授	斎藤 能彦
	委員		特任教授	高木 都
	委員		教授	堀江 恭二
	(指導教員)			

### 主論文

Left ventricular mechanical and energetic changes in long-term isoproterenol-induced hypertrophied hearts of SERCA2a transgenic rats

SERCA2a 過剰発現ラットにおけるイソプロテレノール持続投与誘導肥大心の左室力学的エネルギー学的性質の変化

Shinichi Mitsuyama, Daisuke Takeshita, Koji Obata, Guo-Xing

Zhang, Miyako Takaki

Journal of Molecular and Cellular Cardiology

第 59 卷 95-106 頁

2013 年 6 月発行

## 論文審査の要旨

心不全という病態において、心臓の収縮、弛緩とカルシウム動態との関係が注目されている。カルシウムハンドリングの観点からは、筋小胞体  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase (SERCA2a) が重要な役割を担っており、心不全治療の標的の一つと考えられている。

本研究では、イソプロテレノール誘導肥大心における SERCA2a 過剰発現効果を評価するために、SERCA2a 導入トランスジェニックラットモデルと、申請者らが確立してきたラット摘出心臓血液交叉灌流の手法を用いて、左室の力学的、エネルギー学的変化を解析している。その結果、イソプロテレノール4週投与の心不全モデルでは、収縮性の酸素コストが低下し、エネルギー節約がなされていた。そしてこのことは、ミトコンドリアの酵素やカルシウムハンドリング蛋白の発現解析から、ミトコンドリアにおける ATP 産生能の亢進によるものであることを明らかにした。

以上より SERCA2a の長期過剰発現は、SERCA2a の蛋白量が低下している心不全モデルにおいては有用であり、一つの治療標的となり得ることが示された。本研究は、現在行われている SERCA2a を標的とした遺伝子治療の効果を解析する上で重要な知見をもたらすものであり、臨床的にも意義のある研究である。十分に学位に値すると評価する。

## 参 考 論 文

1. A new calpain inhibitor protects left ventricular dysfunction induced by mild ischemia-reperfusion in in situ rat hearts.

Takeshita D, Tanaka M, Mitsuyama S, Yoshikawa Y, Zhang G-X, Obata K, Ito H, Taniguchi S, Takaki M.

J Physiol Sci. 2013 Mar;63(2):113-23.

2. Reconstruction of the intraparenchymal pulmonary artery aneurysm.

Nakamura H, Yamaguchi H, Nakao T, Oshima Y, Tokunaga N, Mitsuyama S, Takano T.

Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Jun;60(6):373-6.

3. Evaluation of left ventricular mechanical work and energetics of normal hearts in SERCA2a transgenic rats.

Zhang G-X, Obata K, Takeshita D, Mitsuyama S, Nakashima T, Kikuta A, Hirabayashi M, Tomita K, Vetter R, Dillmann WH, Takaki M.

J Physiol Sci. 2012 May;62(3):221-31.

4. NHE-1 blockade reversed changes in calcium transient in myocardial slices from isoproterenol-induced hypertrophied rat left ventricle.

Hattori H, Takeshita D, Takeuchi A, Kim B, Shibata M, Matsuoka S, Obata K, Mitsuyama S, Zhang G-X, Takaki M.

Biochem Biophys Res Commun. 2012 Mar 9;419(2):431-5.

5. NHE-1 participates in isoproterenol-induced downregulation of SERCA2a and development of cardiac remodeling in rat hearts.

Shibata M, Takeshita D, Obata K, Mitsuyama S, Ito H, Zhang G-X, Takaki M.

Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011 Nov;301(5):H2154-60.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに生理学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 26 年 3 月 6 日

学位審査委員長

循環・呼吸機能制御医学

教 授 谷口 繁樹

学位審査副委員長

情報伝達薬理学

教 授 吉栖 正典

学位審査委員

循環器・腎臓病態制御医学

教 授 斎藤 能彦

学位審査委員

分子腫瘍病理学

特任教授 高木 都

学位審査委員（指導教員）

生体機能制御機構学

教 授 堀江 恭二