

甲 第 号

服部 宏志 学位請求論文

審 査 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	服部 宏志
論文審査担当者	委員長		教授	藤本 眞一
	副委員長		教授	中瀬 裕之
	委員		教授	川口 昌彦
	委員		特任教授	高木 都
	委員		教授	堀江 恭二
	(指導教員)			

### 主論文

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

イソプロテレノール誘導肥大心において NHE-1 阻害薬は、ラット左心室の筋スライスの Ca<sup>2+</sup>トランジェントを正常化する

Hiroshi Hattori , Daisuke Takeshita , Ayako Takeuchi ,  
Bongju Kim , Munetaka Shibata , Satoshi Matsuoka ,  
Koji Obata , Shinichi Mitsuyama , Guo-Xing Zhang ,  
Miyako Takaki

Biochemical and Biophysical Research Communications

419 巻 2号 431 - 435 頁

2012 年 3 月発行

## 論文審査の要旨

慢性心不全患者においては、持続的な交感神経活動の亢進と心筋における  $\text{Ca}^{2+}$ ハンドリング障害が特徴的である。本研究では、イソプロテレノール(ISO)誘導肥大心における新規の  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換体-1(NHE-1)選択的阻害薬(BIIB 723)による心肥大形成の抑制のメカニズム解明を心筋スライスの  $\text{Ca}^{2+}$ トランジェントを用いて検討している。

雄性ウイスターラット (8-12 週) は、生理食塩水を投与したコントロール群 (CTL)、NHE-1 選択的阻害剤投与群 (NHEI)、ISO 投与群 (ISO)、ISO+BIIB723 投与群 (NHEI+ISO) の4群に分けた後、摘出した心臓の単離心筋細胞で NCX-1 の活性をパッチクランプ法で調べ、また 300  $\mu\text{m}$  の厚さの心筋スライスを作製し、 $\text{Ca}^{2+}$ トランジェント測定を行った。ISO 群における左室壁の肥厚、心体重比および左室体重比の増加は、BIIB 投与によって有意に抑制された。ISO 群において増加した単離心筋細胞の NCX-1 活性は、BIIB 投与によって抑制されなかったが、ISO 群で短縮した心筋スライスの  $\text{Ca}^{2+}$ トランジェントは生食対照群と同等の持続時間を示したことから、この  $\text{Ca}^{2+}$ トランジェントの正常化は、増加した NCX-1 活性の抑制によるものではないことが示された。BIIB 投与により、SERCA2a タンパク量の回復が起こり、SERCA2a の機能回復が ISO 群において短縮した  $\text{Ca}^{2+}$ トランジェントを正常化したと考えられる。

本研究は、心機能不全をもつ初期の高血圧患者に対する臨床的治療の基盤となる証拠を提供した。

## 参 考 論 文

### 1. Effects of Formaldehyde on Cardiovascular System in In Situ Rat Hearts

Daisuke Takeshita , Chikako Nakajima-Takenaka , Juichiro  
Shimizu , Hiroshi Hattori , Tamiji Nakashima , Akio Kikuta ,  
Hiroko Matsuyoshi and Miyako Takaki

Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 105 卷 271 - 280 2009 年発行

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに医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

病態解析医学・医療教育学

教 授 藤本 眞一

学位審査副委員長

脳神経機能制御医学

教 授 中瀬 裕之

学位審査委員

侵襲制御・生体管理医学

教 授 川口 昌彦

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