

## 論文の内容の要旨

論文題目            マウス左室圧負荷モデルの左右心室筋に対して  
                              phosphodiesterase 5 阻害薬 sildenafil が及ぼす影響の検討

氏名                 今井洋介

【背景と目的】左心不全に引き続き右心機能が低下すると、臨床予後が悪化することが近年報告され、左心病態下における右心機能の重要性が注目されている。しかし心室間相互作用は構造的な関係からの検討が主体であり、右室心筋に生じる分子的な影響の解析はこれまでほとんど行われてこなかった。また右室リモデリングの研究は専ら不全状態の右室を対象に行われており、肺高血圧を伴わない右室におけるリモデリングはほとんど検討されていない。そこで本研究では、左心不全を生じうる左心病変の1つである左室肥大を対象とし、左室肥大を生じうる圧負荷が短期間で右室に生じる分子リモデリングについて動物モデルを用いて検討した（目的1）。一方、心不全治療薬の研究では細胞内 cyclic GMP (cGMP) シグナルを増強する薬剤が近年注目されている。その中でも phosphodiesterase 5 (PDE5) 阻害薬 sildenafil は肺動脈平滑筋拡張作用を有することから肺高血圧治療に用いられているが、心機能への影響、左室リモデリングの抑制および改善効果、心不全患者への効果について最も研究されてきた薬剤の1つである。しかし sildenafil の右心臓に対する作用については肺動脈狭窄等による右室後負荷増大モデル等で検討されているのみであり、分子生物学的な検討も行われてこなかった。本研究では sildenafil の心不全治療薬としての新たな作用を検索するため、sildenafil が左心病変早期の右室へ及ぼす影響に関して横行大動脈縮窄 (transverse aortic constriction: TAC) マウスを用いて調査を行った（目的2）。

【方法と結果】実験にはオスの C57BL/6J マウスを用いた。27 ゲージの太さの TAC によって左室後負荷を増加させた。Sham 手術を受けたコントロール群、TAC 手術を受け sildenafil 投薬を受けない群、TAC 手術を受け sildenafil (200mg/kg/day) 投薬を受ける群の3グループを

設定し、TAC手術2日後に心エコー検査、カテーテル検査による生理学的評価、および摘出した心臓組織でのタンパク、RNA解析を含む分子生物学な検討を行った。カテーテル検査では大動脈縮窄による左室後負荷の増大を認め(139mmHg vs 89mmHg,  $p = 0.004$ )だが、平均右室圧は上昇していなかった(16mmHg vs 13mmHg,  $p = 0.30$ )。2日間のTACによって心臓重量は増加した(+13%,  $p = 0.002$ )が、右室重量や両心の収縮機能は保たれていた。興味深いことに、左室心筋のみならず右室自由壁においても、brain natriuretic peptide (BNP) および regulator of calcineurin 1 (RCAN1) の mRNA 発現や extracellular signal-regulated kinases 1/2 (ERK1/2) のリン酸化が亢進しており、分子リモデリングプロセスが既に存在していることが認められた。Sildenafil 投与は左室のみならず右室においても BNP・RCAN1 の mRNA 発現増加を軽減した。Sildenafil がリモデリング抑制シグナルへ与える影響については、cGMP シグナルの主要なエフェクターキナーゼである cGMP-dependent protein kinase-1 $\alpha$  (PKG-1 $\alpha$ )、および病的リモデリング形成に中心的役割を果たす  $G_{\alpha q}$ -coupled signaling に注目し、その不活性化因子である regulator of G protein signaling 2 (RGS2)、および RGS4 の細胞内における局在変化を western blot にて検討した。TAC 後の左右心室心筋において sildenafil は PKG-1 $\alpha$  の細胞質から細胞膜への移動を誘導した。左右心室心筋における RGS2・RGS4 の細胞内局在への sildenafil の影響は検出できなかった。これらの結果より、sildenafil により活性化された PKG-1 $\alpha$  が右心室における分子リモデリング抑制に寄与するものと考えられた。

**【結語】** 左心病変早期には二次性肺高血圧が生じておらずとも右室に分子リモデリングを認められた。PDE5 阻害薬 sildenafil は左心病変早期の右室にて分子リモデリングを抑制し、その機序には PKG-1 $\alpha$  の活性化が関与することが示唆された。

**【引用文献】** Imai Y, Kariya T, Iwakiri M, Yamada Y, Takimoto E. Sildenafil ameliorates right ventricular early molecular derangement during left ventricular pressure overload. PLoS ONE. 2018;13:e0195528. doi: 10.1371/journal.pone.0195528.