

審査の結果の要旨

氏名 今井 洋介

本研究は、短期間のマウス左室圧負荷モデルにおいて、心臓の生理学的検査や、両心室心筋の分子生物学的解析を実施し、左心病変早期の右室心筋における生理学的変化および分子的反応の検索と、**phosphodiesterase 5 (PDE5)** 阻害薬 **sildenafil** がそれらの変化に及ぼす効果の解明を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. **C57BL6/J** オスマウスを用いて、2日間の横行大動脈縮窄 (**transverse aortic constriction: TAC**) が、左室・右室に及ぼす生理学的変化を検討した。2日間の左室圧負荷により、軽度な心肥大が生じ、左室では収縮期圧上昇、拡張能低下が認められたが、右室では平均圧や機能に有意な変化は見られなかった。一方、**TAC** 施行後に2日間 **sildenafil** を投与したマウスでは、心肥大が抑制され、左室拡張能の低下が軽減する傾向が見られた。
2. 2日間の **TAC** の結果、心筋リモデリングの指標となる **BNP・RCAN1** の **messenger RNA** の発現、および心肥大関連タンパクである **ERK1/2** の活性化率が、左室のみならず右室でも増加することが示された。一方、**sildenafil** は、**TAC** 後の両心室において **BNP・RCAN1** の **messenger RNA** の発現を抑制し、右室において **ERK1/2** の活性化を抑制した。
3. **Cyclic GMP** エフェクターキナーゼ **PKG-1 α** は活性化すると細胞質から細胞膜へ移行し、心肥大抑制に寄与することが知られている。本研究では、2日間の **TAC** 後、左室のみならず右室においても **sildenafil** が **PKG-1 α** の細胞質から細胞膜への移行を促進することが示された。

以上、本論文は短期間のマウス左室圧負荷モデルにおいて、後負荷が増大している左室のみならず、後負荷が増大していない右室においても、分子的反応が生じていることを明らかにし、また **PDE5** 阻害薬 **sildenafil** が両心室におけるそれらの反応を **PKG-1 α** 活性化を介して抑制することを示した。本研究はこれまで明らかにされてこなかった左心病変初期の右室の病態の解明に寄与し、**PDE5** 阻害薬を用いた心不全治療戦略の発展に貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。