

審査の結果の要旨

氏名 福馬 伸章

本研究は、エストロゲンの心保護作用、および cGMP 経路の心保護作用の関連を明らかにするため、エストロゲン受容体 α (ER α) の non-genomic pathway のみを障害させた遺伝子改変マウス(KRRKI マウス)を用いて、圧負荷モデルにおける心機能解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. KRRKI 群において、心不全モデルを作成したところ、野生型にくらべ有意に収縮能の低下を認め、心重量も増加を認めた。これらから、ER α の non-genomic pathway が障害されていると estradiol のリモデリング抑制効果が低下することが示唆された。

また、Estradiol 存在下での Sildenafil の投与に対して、WT 群においては Sildenafil が圧負荷手術後の心重量の増加を抑えているのに対し、KRRKI 群では Sildenafil の効果が乏しいことが示された。この結果から、KRRKI 群においては sildenafil の心保護効果も低下していることが示唆された。

2. エコー、心重量測定に加え、PV loop カテーテルを用いた血行動態解析を行い、左室機能を評価した。TAC を施された群において、有意に後負荷の指標となる Ea が増加しており、WT 群では Estradiol 投与によって収縮能の指標となる ESPVR, EF(%) の改善を認めているのに対し、KRRKI 群では Estradiol 存在下にも関わらず、収縮能低下抑制が乏しいことが認められた。また、WT 群においては、Estradiol の存在下で心負荷手術後収縮能が保たれ、Sildenafil 投与下で改善が認められるいっぽう、KRRKI 群においては Estradiol の心保護効果、および Sildenafil による心機能の改善効果は認められなかった。これらから、KRRKI 群において心重量、エコーの結果と一致した収縮能の変化が認められることが示された。

3. マウス心臓での遺伝子発現の解析において、Estradiol の補充、および Sildenafil 投与によって心不全のマーカーである BNP の有意な低下が認められるのに対し、KRRKI 群では Estradiol、Sildenafil に反応した BNP 低下が認められなかった。これらから、ER α non-genomic pathway が障害されていると心保護効果が減弱し、Sildenafil による心保護効果も減弱することが示唆された。

4. さらに、nongenomic-pathway の cGMP 経路への影響を評価するため、cGMP 経路の下流にある PKG の活性、および PKG の活性に応じてリン酸化される VASP のウェスタンブロットによる蛋白定量解析を行った。WT 群において Estradiol 投与下で PKG 活性が有意に上昇するのに対し、KRRKI 群では上昇が認められなかった。また、Estradiol 存在化での Sildenafil 投与によって WT 群では上昇を認めるが、KRRKI 群においては上昇が限定的であった。これらから、KRRKI 群においては Estradiol、Sildenafil による心臓における PKG 活性が障害さ

れている可能性が示唆された。

5. さらに、cGMP 経路の下流を刺激する Riociguat において、E2 非存在下でのマウスの心機能評価を行った。野生型の閉経後モデルにくらべ、Riociguat 投与の野生型閉経後モデルでは、エコー、心重量、PV loop による血行動態解析において、有意な抗リモデリング効果が認められた。
6. 野生型閉経後モデルに対する Riociguat 投与群の心臓における遺伝子発現の解析において、Riociguat 投与では有意な BNP 発現の低下が認められ、Riociguat 投与群においては Estradiol の存在にかかわらず Riociguat による心保護効果が認められることが示された。
7. さらに、抗リモデリング効果を検討するため、Picrosirius Red 染色による線維化の評価を行なったところ、Riociguat 投与群において、Estradiol 非存在下においても有意に線維化の改善を認めた。
8. 野生型閉経後モデルに対する Riociguat 投与群において、cGMP 経路の下流にある PKG の活性、および PKG の活性に応じてリン酸化される VASP のウェスタンブロットによる蛋白定量解析を行った。Riociguat 投与群において、Estradiol 非存在下においても有意な PKG 活性の上昇が認められた。

本論文では、ER α nongenomic pathway の心不全抑制効果、抗リモデリング作用について解析を行い、心保護に対して重要な役割を担っている可能性があることを実際の動物モデルにおいて明らかにした。また、estrogen nongenomic pathway シグナルが、cGMP 経路を介したシグナル伝達で心保護作用をもたらしている可能性があることが示された。また、閉経後モデルにおいて、sGC stimulator の Riociguat は estrogen の存在に依存せず、心保護効果を認めることが示され、今後の閉経後女性を含めた心不全患者への新たな治療の選択肢を提供する可能性がある。これらから、本論文が学位授与に値するものであると考えられる。