

審査の結果の要旨

氏名 假屋 太郎

本研究は左室心筋と右室心筋の心不全ストレスに対する反応性の違いとその違いを説明しうる鍵遺伝子の同定を試みるために、マウス成体単離心筋細胞ペレットやマウス心筋組織、ラット新生仔初代培養心筋細胞に対して種々の解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 左室と右室の **B-type natriuretic peptide (BNP)**発現の違いを、各種遺伝子改変マウスを用いて探索的に検討した。BNP について右室自由壁と比べ左室自由壁で **messenger RNA** の発現量が多く、その差異形成には心不全シグナルの鍵分子として知られる **calcineurin**、**transient receptor potential canonical (TRPC) channel 3, 6** や、**Gαq** タンパク質が決定的な関与を示さないことが明らかになった。
2. 単離心筋細胞ペレットから抽出した **messenger RNA** に対する **RNA sequencing** による網羅的発現解析にて、マウス左室と右室の無刺激状態における遺伝子発現プロファイルが明らかになり、左室心筋と右室心筋の遺伝子発現プロファイルに明確な差を認めた。
3. **Angiotensin II** によって 2 週間刺激したマウス(**C57BL6/J**)に対して、上記 2 と同様な単離心筋細胞ペレットからの **RNA sequencing** を行い、**angiotensin II** 刺激によって右室のみで発現が上昇する遺伝子、左室のみで発現上昇する遺伝子を同定し、その遺伝子群の **gene ontology** 解析によって、それぞれの心室筋で **angiotensin II** によって特異的に亢進するシグナル経路を同定した。
4. **Angiotensin II** または **isoproterenol** によって 2 週間刺激したマウス(**C57BL6/J**)の左右心室筋組織をリアルタイム **PCR** または **Western blotting** で解析し、特に右室心筋では上記で同定した右室で特異的に亢進するシグナル経路(経路 A とする:論文公開まで非公表) 亢進の再現性を確認した。
5. 上記 3 に示す左右心室のストレス応答性の違いを説明しうる遺伝子をラット新生仔初代培養心筋細胞で検討した。具体的には、**siRNA** で遺伝子 **X** (論文公開まで非公表) をノックダウンした状態で、遺伝子 **X** ノックダウン群ではストレス応答としてのシグナル経路 A が減弱する事を示した。

以上、本論文は、マウスに対する **angiotensin II** や **isoproterenol** 投与によって惹起される、左室心筋と右室心筋ストレス応答のシグナル経路が異なることを明らかにした。本研究はこれまで左室中心に行われてきた心不全シグナル研究の成果が一概に右室には適応で

きない可能性があることを直接的に示し、左室と右室のストレス応答の差異の原因となりうる遺伝子を示した。本研究は、臨床的には重要であるにもかかわらず、これまでの心不全研究では十分な検討がされてこなかった右心不全の基礎的検討や治療開発に多大な貢献をなすと考えられ、学位（博士）の授与に値するものと考えられる。