

甲 第 号

矢野裕己 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

| | | | |
|---------|----------|----|------|
| | 委員長 | 教授 | 細野光治 |
| 論文審査担当者 | 委員 | 教授 | 鶴屋和彦 |
| | 委員(指導教員) | 講師 | 尾上健児 |

主論文

Overexpression of GRK2 in vascular smooth muscle leads to inappropriate hypotension and acute heart failure as in Clinical Scenario 1

GRK2 を血管平滑筋で過剰発現させることで過度な血圧上昇ひいては CS1 急性心不全様の病態を呈した

Overexpression of GRK2 in vascular smooth muscle leads to inappropriate hypotension and acute heart failure as in Clinical Scenario 1

Hiroki Yano, Kenji Onoue, Shiho Tokinaga, Tomoko Ioka, Satomi Ishihara, Yukihiro Hashimoto, Yasuki Nakada, Hitoshi Nakagawa, Tomoya Ueda, Ayako Seno, Taku Nishida, Makoto Watanabe, Yoshihiko Saito.

Scientific reports 2023 May 12;13(1):7707

論文審査の要旨

申請者は、急激な血圧上昇により後負荷が上昇して発症する心不全である、**Clinical Scenario 1 (CS1)**の心不全発症機序について、 β アドレナリン受容体(β AR)が過剰な交感神経刺激を受けると G タンパク共役受容体キナーゼ 2 (GRK2) により脱感作を受けることに着目し、アデノ随伴ウイルスベクターを用いて血管平滑筋特異的に GRK2 を過剰発現させたマウスを作成し、検証した。その結果、同マウスでは対照マウスと比較して、エピネフリン腹腔内投与による血圧上昇、心重量増加や左室収縮能低下を伴わない肺水腫、左室の Nppb mRNA 発現亢進が認められたことより、急性心不全における CS 1 と類似の病態が形成されていることを示した。また、GRK 発現亢進による β AR シグナル経路因子抑制に伴うリン酸化 MLC の増加が認められたことを示し、CS1 の病態において、過剰に発現した GRK2 が、血管平滑筋における β AR の脱感作、およびそれに引き続く血圧上昇を引き起こすことにより、CS1 心不全を発症させることを明らかにした。今回の研究結果は、比較的その患者数の多い CS1 急性心不全という臨床病態を解明する上で貴重なものであり、今後同症に対する、より適切な治療法や予防法の開発など、臨床へのフィードバックが期待できる内容であると考えられた。また、本研究のマウスは CS1 心不全のモデルマウスとして、今後の研究の進展に寄与する可能性も期待できる。以上より、学位授与に十分値する。

参 考 論 文

1. Incidence of epicardial connections between the right pulmonary vein carina and right atrium during catheter ablation of atrial fibrillation: A comparison between the conventional method and unipolar signal modification
Hiroki Yano, Taku Nishida, Junichi Sugiura, Ayaka Keshi, Koshiro Kanaoka, Satoshi Terasaki, Yukihiro Hashimoto, Yasuki Nakada, Hitoshi Nakagawa, Tomoya Ueda, Ayako Seno, Kenji Onoue, Makoto Watanabe, Yoshihiko Saito. *Journal of Arrhythmia* 2021 Dec 27;38(1):97-105.
2. Catheter ablation of ganglionated plexi in patients with adenosine triphosphate-induced atrial fibrillation after pulmonary vein isolation.
Taku Nishida, Akihiro Takitsume, Junichi Sugiura, Ayaka Keshi, Koshiro Kanaoka, Kaeko Hirai, Hiroki Yano, Yukihiro Hashimoto, Tomoya Ueda, Hitoshi Nakagawa, Kenji Onoue, Tsunenari Soeda, Makoto Watanabe, Rika Kawakami, Yoshihiko Saito. *Heart Vessels*. 2022 May;37(5):854-866.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに循環器病態制御医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和5年9月12日

学位審査委員長

循環・呼吸機能制御医学

教授 細野光治

学位審査委員

腎臓病態制御医学

教授 鶴屋和彦

学位審査委員(指導教員)

循環器病態制御医学

講師 尾上健児