

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1215 号	氏 名	吉 江 幸 司
論文審査担当者	主 査 桑原宏一郎 副 査 山田 充彦 ・ 柴 祐司		

(論文審査の結果の要旨)

近年、自律神経を介した心疾患への治療応用が注目されている。本研究では、心臓交感神経の中でも特に求心性神経に存在する TRPV1 チャンネルに注目した。この TRPV1 を介した求心性交感神経の阻害が動物実験によって心筋のリバースモデリングをもたらし、心機能の改善を得ることが報告されており、この知見は同時に心筋障害を有する症例において心室性不整脈の温床となる壊死心筋および線維化の抑制ならびに改善と、致死性心室性不整脈の予防に繋がる可能性有していると考えられた。

その結果、以下の結果を得た。

- 1, Resiniferatoxin (RTX)の心嚢腔への注入モデルにおいて、免疫組織染色により、CGRP による求心性交感神経の染色反応がないことを確認し、さらに TRPV1 agonist を心外膜に投与した in vivo での反応性の検証により、この求心性交感神経は機能的にも阻害されていることを確認した。
- 2, 心筋梗塞(MI)単独モデルと心筋梗塞+求心性交感神経阻害(MI+ RTX)モデルにおいて心室へのプログラムペーシングと Cesium Chloride 投与による心室性不整脈誘発性に関して検討し、MI+RTX モデルにおける心室性不整脈抑制効果を示した。
- 3, 心室性不整脈耐性獲得メカニズムについては、心筋におけるイオンチャンネル発現量、action potential ならびに心筋細胞内 Ca イオンの動態について、有意な所見は見られなかった。
- 4, 組織学的には、MI モデルと比較し、MI+RTX モデルにおける線維化は有意に減少していることが示された。この結果、心筋内での興奮伝播の違いを生み出し、MI+RTX モデルにおいては心筋伝導遅延を回避していることが示された。また MI+RTX モデルにおいては Connexin 43 の発現が、MI モデルとの比較において有意に維持されていた。
- 5, 超音波検査では MI+RTX モデルはその収縮能、左室容量、壁厚において正常モデルと近似しており、MI モデルと比較して障害の程度は有意に軽減されていた。
- 6, 求心性交感神経阻害は遠心性交感神経の発火様式に影響を与え、MI モデルにおいて認められる遠心性交感神経の発火様式の変化が、MI+RTX モデルで正常モデルと同程度の発火形態まで軽減されていた。

以上より、RTX による求心性交感神経の阻害は、心筋梗塞による遠心性交感神経の異常な発火増強を抑制し、心筋梗塞周囲巢の線維化を抑制する。病的心筋リモデリングを抑制することで、心筋障害後の心室性不整脈抑制につながることを示された。本研究の成果は、新たな切り口による心筋梗塞後心筋障害改善と致死性不整脈の予防法開発の可能性を有している。主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。