

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目	Cardiac TRPV1 afferent signaling promotes arrhythmogenic ventricular remodeling after myocardial infarction (心臓由来 TRPV1 求心性シグナルは心筋梗塞後不整脈源性心室リモデリングを促進する)
(論文の内容の要旨)	<p>【目的】心筋梗塞による心筋障害症例において、交感神経活性が心室性不整脈に関与することが知られている。しかしながら、この交感神経活性が心室性不整脈に関与する詳細なメカニズムについては、心臓に input する遠心性神経、心臓から情報を中枢に伝える求心性神経を始めとした複雑な神経回路そのものの理解が不十分であることから、未だ明らかとは言えない。本研究では、この回路の形成にかかわる求心性交感神経線維に着目し、その機能が心筋梗塞後の不整脈発生および病的な心筋リモデリングにいかに関与するかを検討することを目的とした。</p> <p>【方法】Yorkshire Pig をモデルとして、正常心機能を有するもの(model 1)、心筋梗塞を人為的に作成したもの(model 2)、心筋梗塞を人為的に作成し、TRPV1 依存性に求心性交感神経を不活化する resiniferatoxin(RTX)を心臓に注入したもの(model 3)の3群を作成した。この3群間において免疫組織学的に心臓交感神経支配を確認するとともに、プログラム刺激や Cesium Chloride による心室性不整脈の誘発性解析、超音波による心機能解析、RNA sequencing およびリアルタイム PCR を用いた遺伝子発現解析、電気生理学的解析を行い、不整脈源性心筋リモデリングおよびそこに関与するメカニズムを解析した。求心性交感神経阻害の遠心性交感神経活性への影響については交感神経節での神経発火頻度を各モデルにおける複数の心負荷条件下で解析した。</p> <p>【結果】CGRP および TH に対する免疫染色と、Capsaicin および Bradykinin に対する反応性の結果より、Model 3 における求心性交感神経線維の機能阻害が良好に得られたことを確認した。求心性交感神経に介入していない心筋障害 model 2 ではプログラム刺激および Cesium Chloride による薬理的刺激により、容易に心室性不整脈が誘発されたが、求心性交感神経機能を阻害した Model 3 においては、これら刺激による心室性不整脈誘発は抑制されていた。超音波の結果より、model3 においては model2 と比較して、心筋梗塞後の病的な心筋リモデリングが有意に抑制されており、また組織学的に線維化が抑制され、線維化関連遺伝子の発現も変化していた。電気生理学解析では、個々の心筋細胞の活動電位やカルシウムハンドリングおよびそれらにかかわるイオンチャネルの発現には model2 と 3 とで変化がないものの、心筋梗塞ボーダーゾーンにおける心筋の電気的興奮のパラツキが model3 において model2 に比し有意に少ないことを確認した。遠心性交感神経活動を星状神経節における細胞外記録にて評価したところ、model 1 と比較した場合の、model 2 における非刺激時の交感神経発火頻度の増加、および各種血行動態ストレス環境下における異常反応は、model 3 にて改善していた。</p> <p>【考察】以上の結果より求心性交感神経シグナルの阻害が、心筋梗塞後の遠心性交感神経の異常活性化を抑制し、心筋梗塞後の病的な心筋リモデリングおよび悪性不整脈発生を抑制することが示された。こうした不整脈抑制効果は、心筋細胞の電気生理学的変化とは独立して認められ、線維化など心臓の不整脈源性リモデリングを抑制したことによると考えられた。これらのことから、TRPV1 発現求心性交感神経が心筋梗塞後の交感神経機能異常に関連し、病的な心筋リモデリングおよび悪性不整脈発症に関与していることが示唆された。本研究結果は、心筋梗塞後リモデリング、悪性不整脈発生に対する TRPV1 発現求心性交感神経の新規治療ターゲットとしての可能性を示唆するものである。</p>