

甲 第 号

竹下 大輔 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

報告番号	甲第	号	氏名	竹下 大輔
論文審査担当者	委員長		教授	藤本 眞一
	副委員長		教授	小林 浩
	委員		教授	谷口 繁樹
	委員		特任教授	高木 都
	委員		教授	堀江 恭二
		(指導教員)		

### 主論文

A new calpain inhibitor protects left ventricular dysfunction induced by mild ischemia-reperfusion in in situ rat hearts.

新しいカルパイン阻害剤はラット生体位心における緩和な虚血再灌流による左心室機能障害を保護する

Daisuke Takeshita, Midori Tanaka, Shinichi Mitsuyama,  
Yoshirou Yoshikawa, Guo-Xing Zhang, Koji Obata,  
Haruo Ito, shigeki Taniguchi and Miyako Takaki

The Journal of Physiological Sciences

63 巻 2 号 113-123 頁に掲載

2013 年 3 月 発行

## 論文審査の要旨

虚血再灌流による左心室機能障害は、心筋梗塞時や心臓手術後に完全に防ぐことが困難な問題とされている。カルパイン阻害薬(SNJ-1945,SNJ)は、高カリウム心筋保護液による心停止後の再灌流障害から心臓を保護することを報告されている。本研究では、臨床応用を目指した生体での SNJ の影響を評価するため、ラット生体位心における緩和な虚血再灌流障害に対するSNJの心筋保護作用を検討することを目的とした。

実験は、ラットをタイムコントロール群(CTL)、緩和な虚血再灌流(mI-R)群、SNJ + mI-R 群の3群に分けて行った。左心室内に圧センサーとコンダクタンスカテーテルを挿入後固定し、正確にリアルタイムで左心室圧-容積同時計測を行った。また、細胞骨格タンパク質( $\alpha$ -Fodrin)や  $Ca^{2+}$ ハンドリングタンパク質の定量をウエスタンブロッティング法にて調べた。左心室機能については、mI-R 群では、有意に低下したが、SNJ + mI-R 群では、有意な低下が起こらなかった。mI-R 群では、中性プロテアーゼ、カルパインによる細胞骨格タンパク質  $\alpha$ -Fodrin の分解が促進されたが、SNJ+mI-R 群では、 $\alpha$ -Fodrin の分解が抑制されていた。また、mI-R 群における  $Ca^{2+}$ ハンドリングタンパク質であるL-type  $Ca^{2+}$ チャネルや筋小胞体のカルシウムポンプの減少も、SNJ+mI-R 群では軽度に抑制された。

カルパイン阻害薬(SNJ-1945)は、緩和な虚血再灌流による左心室機能障害を生体内においても軽減する事がわかり、心臓手術時などで有用な心保護作用を得ることができる可能性が示唆された。

## 参 考 論 文

1. Left ventricular mechanical and energetic changes in long-term isoproterenol-induced hypertrophied hearts of SERCA2a transgenic rats.  
Mitsuyama S, Takeshita D, Obata K, Zhang GX, Takaki M  
J Mol Cell Cardiol 59: 95-106, 2013.
2. Evaluation of left ventricular mechanical work and energetics of normal hearts in SERCA2a transgenic rats.  
Zhang GX, Obata K, Takeshita D, Mitsuyama S, Nakashima T, Kikuta A, Hirabayashi M, Tomita K, Vetter R, Dillmann WH, Takaki M  
J Physiol Sci 62: 221-231, 2012.
3. NHE-1 blockade reversed changes in calcium transient in myocardial slices from isoproterenol-induced hypertrophied rat left ventricle.  
Hattori H, Takeshita D, Takeuchi A, Kim B, Shibata M, Matsuoka S, Obata K, Mitsuyama S, Zhang GX, Takaki M  
Biochem Biophys Res Commun 419: 431-435, 2012.
4. NHE-1 participates in isoproterenol-induced down-regulation of SERCA2a and development of cardiac remodeling in rat hearts.  
Shibata M, Takeshita D, Obata K, Mitsuyama S, Ito H, Zhang GX, Takaki M  
Am J Physiol Heart Circ Physiol 301:H2154-H2160, 2011.
5. Effects of formaldehyde on cardiovascular system in in situ rat hearts.  
Takeshita D, Nakajima-Takenaka C, Shimizu J, Hattori H, Nakashima T, Kikuta A, Matsuyoshi H, Takaki M  
Basic Clin Pharmacol Toxicol 105: 271-280, 2009.
6. Isoproterenol-induced hypertrophied rat hearts: Does short-term Treatment correspond to long-term treatment?  
Takeshita D, Shimizu J, Kitagawa Y, Yamashita D, Tohne K, Nakajima-Takenaka C, Ito H, Takaki M  
J Physiol Sci 58 (3): 179-188, 2008.

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

平成 26 年 3 月 6 日

学位審査委員長

病態解析医学・医療教育学

教 授 藤本 眞一

学位審査副委員長

女性生殖器病態制御医学

教 授 小林 浩

学位審査委員

循環・呼吸機能制御医学

教 授 谷口 繁樹

学位審査委員

分子腫瘍病理学

特任教授 高木 都

学位審査委員(指導教員)

生体機能制御機構学

教 授 堀江 恭二