

甲 第 号

中野 知哉 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	谷口 繁樹
論文審査担当者	委員	教授	吉栖 正典
	委員(指導教員)	教授	斎藤 能彦

主論文

Alteration of  $\beta$ -Adrenoceptor Signaling in Left Ventricle of Acute Phase Takotsubo Syndrome: a Human Study.

急性期たこつぼ症候群症例の心内膜心筋生検を用いた左室心筋細胞における  
 $\beta$ -アドレナリン受容体シグナル動態の検討

Tomoya Nakano, Kenji Onoue, Yasuki Nakada, Hitoshi Nakagawa,  
Takuya Kumazawa, Tomoya Ueda, Taku Nishida, Tsunenari Soeda, Satoshi Okayama,  
Makoto Watanabe, Hiroyuki Kawata, Rika Kawakami, Manabu Horii, Hiroyuki Okura,  
Shiro Uemura, Kinta Hatakeyama, Yasuhiro Sakaguchi, Yoshihiko Saito.

Scientific Reports 2018 Aug 24;8(1):12731. doi: 10.1038/s41598-018-31034-z.

## 論文審査の要旨

たこつぼ症候群 (TTS) は一過性に左室壁運動異常を来す症候群であり、発症機序として急激な交感神経系 (SNS) 活性過亢進が推測されている。本研究では SNS の $\beta$ -アドレナリン受容体 ( $\beta$ -ARs) シグナル動態に注目し TTS 発症機序を検討している。

申請者は TTS 症例 26 例、心筋症が否定された正常心機能症例 19 例、拡張型心筋症 (DCM) 症例 26 例を対象とし、心筋組織を用いて $\beta$ -ARs シグナル関連分子の発現を免疫染色法で評価した。TTS 群では他群に比して $\beta$ -ARs 脱感作に関与する G-protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2) や $\beta$ -arrestin2 が細胞質と細胞膜で強く認められ、DCM 群に比して $\beta$ -ARs シグナルにより活性化される cAMP responsive element binding protein リン酸化陽性細胞は認められなかった。TTS 群では心筋障害を反映する活性酸素種マーカー 8-hydroxy-2'deoxyguanosine (8-OHdG) 陽性細胞が高発現していた。また TTS の急性期と慢性期で比較したところ、急性期に細胞膜に強く認められた GRK2 と $\beta$ -arrestin2 は回復期には消失、急性期に高発現していた 8-OHdG 陽性細胞も回復期には消失していた。

これまでも TTS 発症機序についていろいろと検討されてきたが、本研究は一過性の $\beta$ -ARs シグナル減弱が TTS 発症に関与している可能性を組織学的に示唆した初めての報告である。以上から、本研究は博士 (医学) の学位に十分値する非常に有益な研究と評価する。

## 参 考 論 文

1. Prognostic Value of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin on the First Day of Admission for Adverse Events in Patients With Acute Decompensated Heart Failure.  
Nakada Y, Kawakami R, Matsui M, Ueda T, Nakano T, Takitsume A, Nakagawa H, Nishida T, Onoue K, Soeda T, Okayama S, Watanabe M, Kawata H, Okura H, Saito Y.  
J Am Heart Assoc. 2017 May 18;6(5). pii: e004582.  
doi: 10.1161/JAHA.116.004582.
2. Suppressed Production of Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 Contributes to Myocardial Remodeling and Heart Failure.  
Seno A, Takeda Y, Matsui M, Okuda A, Nakano T, Nakada Y, Kumazawa T, Nakagawa H, Nishida T, Onoue K, Somekawa S, Watanabe M, Kawata H, Kawakami R, Okura H, Uemura S, Saito Y.  
Hypertension. 2016 Sep;68(3):678-87.  
doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07371. Epub 2016 Aug 1.

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学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 31 年 3 月 5 日

学位審査委員長

循環・呼吸機能制御医学

教授 谷口 繁樹

学位審査委員

情報伝達薬理学

教授 吉栖 正典

学位審査委員(指導教員)

循環器病態制御医学

教授 斎藤 能彦