

論文内容の要旨

報告番号		氏名	光山 晋一
Left ventricular mechanical and energetic changes in long-term isoproterenol-induced hypertrophied hearts of SERCA2a transgenic rats			
(和 訳)			
SERCA2a 過剰発現ラットにおけるイソプロテレノール持続投与誘導肥大心の左室力学的エネルギー学的変化			

論文内容の要旨

**【背景】**心不全は主な死因の一つであり、心臓の収縮・弛緩にはカルシウムハンドリングが深く関わっている。これには筋小胞体  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase (SERCA)が重要な役割を担っており、心不全治療の標的の一つと考えられている。本研究では SERCA2a 長期過剰発現の心不全モデルに対する有用性評価を行った。

**【方法】**SERCA2a 過剰発現ラット(TG)を確立して、野生型ラット(WT)と共にイソプロテレノール( $1.2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$ )を1・4週間持続皮下投与することにより肥大心モデルを作成した。それぞれの非投与群を合わせた6群で血液交叉灌流摘出心臓を用いて左心室の力学的エネルギー学的性質を心拍数 240bpm ペーシング下で評価した。左室内に留置したバルーンで左室内圧を測定し、バルーンに注水して、容積負荷を変化させ等容性収縮時の圧容積関係を得る。また動静脈酸素濃度較差と冠灌流量の積を心拍数で除して一心拍当たりの心筋酸素消費量( $\text{VO}_2$ )を得る。収縮期圧-容積面積(PVA)は、一心拍当たりの左室の総機械的エネルギーを表し、PVA と  $\text{VO}_2$  との関係は直線を示し、この傾きの逆数は化学的エネルギーから機械的エネルギーへの変換効率を表す。また  $\text{VO}_2$  切片は PVA-非依存性の酸素消費量を示し、基礎代謝と興奮収縮連関で用いられる。後者の多くは SERCA2a で使用される。冠動脈に  $\text{Ca}^{2+}$ を注入し、この時の収縮性の増加と  $\text{VO}_2$  切片の上昇の関係から収縮性の酸素コスト、つまり単位収縮性変化当たりの興奮収縮連関に要する酸素消費の値を得る。カルシウムハンドリングタンパクとミトコンドリア ATP 産生酵素の転写因子の定量はウエスタンブロット法で行った。

**【結果】**各群の圧容積関係を比較すると WT の4週投与群でのみ下方にシフトし、収縮力の指標である中程度容積での ESP 及び PVA の有意な低下を認めた。一方で  $\text{VO}_2$ -PVA 関係は傾き、切片共に6群で有意な変化を認めなかった。また収縮性の酸素コストは TG の4週投与群でのみ低下、つまりこの群のみがエネルギー節約型であった。これは、TG 4週投与群では、SERCA2a タンパクの発現量が WT の非投与群と同程度であるのに対し ATP を産生するミトコンドリア酵素の転写因子が増加しているため、相対的に ATP 供給が増えたことに起因すると思われる。

**【結論】**SERCA2a の長期過剰発現は心不全モデルにおいて左心機能及び収縮性の酸素コストを改善させた。この結果より SERCA2a は心不全の治療標的になり得ると考えられる。