

## 論文内容の要旨

Nicorandil improves electrical remodeling, leading to the prevention of electrically induced ventricular tachyarrhythmia in a mouse model of desmin-related cardiomyopathy

(ニコランジルはデスミン関連心筋症モデルマウスにおける、電気的リモデリングを改善し、心室性頻脈性不整脈の誘発を防ぐ)

(松下尚子, 弘瀬雅教, 三部篤, 平英一, 入江康至, 近藤ゆき子)

(Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 41 巻, 2 号 平成 26 年 2 月掲載(予定))

### I. 研究目的

デスミンは筋細胞の細胞骨格を構成するフィラメント成分の一つであり、デスミン遺伝子の変異はデスミン関連心筋症を引き起こすことが知られている。低分子量ストレス蛋白の一つである  $\alpha$ -B クリスタリン (CryAB, 別名 HSPB5) の 120 番目のアルギニンをグリシンに点変異させた (R120G) CryAB を心臓特異的に強発現させたトランスジェニック (TG) マウスは、デスミン関連心筋症を引き起こし心不全を発症することが報告されている。これまでの研究で、他のデスミン関連心筋症モデルマウスではギャップ結合のリモデリングと伝導速度低下が報告されている。また、我々の研究では、狭心症治療薬であるニコランジル [ATP 感受性 K (KATP) チャンネル開口薬であり硝酸薬] は、慢性心不全モデルマウスにおいて心室筋の電気的リモデリングを改善し心室頻拍 (VT) を抑制する。しかし、CryAB R120G TG マウスにおいて心筋の電気的リモデリングが引き起こされているか、ニコランジルが電気的リモデリングを改善するかについてはわかっていない。

そこで、本研究では、ニコランジルの慢性投与が CryAB R120G TG マウスの電気的リモデリングを改善し、VT を抑制できるか検討した。

### II. 研究対象ならび方法

Non-CryAB R120G TG マウス, CryAB R120G TG マウス, および CryAB R120G TG マウスにニコランジルを投与 (CryAB R120G TG+ニコランジル) の 3 群に分け検討した。ニコランジル (15 mg/kg/日) は 5 週齢から 30 週齢まで飲水投与で与えた。

30 週齢のマウスを用い、イソフルラン麻酔下に心臓超音波により左室短縮率を測定し、第 II 誘導体表面心電図を 10 分間記録して不整脈の発生を観察した。また各心電図パラメータを計測した。摘出心臓からランゲンドルフ心を作成し、左心室後壁外膜側から単層活動電位を、また左心室前壁外膜側から膜電位光学マッピング法により蛍光活動電位を記録した。活動電位は、心外膜側表面から 200ms, 150ms, 100ms の各刺激間隔で 10 秒間ペーシングをして測定した。高頻度刺激を 5 秒間行い、VT の誘発を行った。単層活動電位から活動電位幅を測定し、蛍光活動電位から心室筋外膜側の興奮波伝導速度を測定した。また摘出心臓を用いて、Connexin43, 蛋白の発現量と空間的分布について Western blotting

法と免疫組織染色で検討した.

データの解析は分散分析法と  $\chi^2$  乗検定を用いて行った.

### III. 研究結果

1. 心機能 (左室短縮率) は, Non-CryAB R120G TG 群に比して CryAB R120G TG 群で有意に低下していたが, CryAB R120G TG+ニコランジル群で有意に改善した.
2. CryAB R120G TG 群では 2 例で洞不全がみられた. 他の 2 群では不整脈は見られなかった.
3. CryAB R120G TG 群では RR, QTc 間隔以外の心電図パラメーターが延長していた. CryAB R120G TG+ニコランジル群では QT 時間以外改善した. QTc は 3 群間に有意差がなかった.
4. 刺激間隔 200, 150 msec でペーシングした時の単層活動電位幅は, Non-CryAB R120G TG 群に対して, CryAB R120G TG 群と CryAB R120G TG+ニコランジル群で有意に延長した. 一方, 刺激間隔 100msec でペーシングした時は, 3 群間に有意な差はなかった.
5. 興奮波伝導速度は, Non-CryAB R120G TG 群に比して CryAB R120G TG 群で有意に低下していたが, CryAB R120G TG+ニコランジル群で有意に改善した.
6. 高頻度刺激は, CryAB R120G TG 群で 8 例中 6 例に VT を誘発させた. 他の 2 群では VT の誘発はなかった.
7. Connexin43 蛋白の発現量は, Non-CryAB R120G TG 群に比して CryAB R120G TG 群で有意に増加していたが, CryAB R120G TG+ニコランジル群では有意に改善した.
8. 免疫組織染色では, Non-CryAB R120G TG 群に比して CryAB R120G TG 群で心筋細胞長軸側での Connexin43 蛋白の発現増加が見られたが, CryAB R120G TG+ニコランジル群では改善した.

### IV. 結 語

今回の研究から, ニコランジルは刺激伝導速度の低下を改善することにより VT の発生を抑制することがわかった. 心臓の電気的および構造的リモデリングが VT の発生に関与しており, ニコランジルはデスミン関連心筋症マウスの Connexin43 の発現量を正常化することにより刺激伝導速度の低下を改善して VT 誘発を抑制することが示唆される.

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 教授 久保川学 (生理学講座：統合生理学分野)

副査 教授 平 英一 (薬理学講座：情報伝達医学分野)

副査 教授 森野禎浩 (内科学講座：循環器内科学分野)

筋細胞のデスミン遺伝子を変異させたトランスジェニック (TG) マウスはデスミン関連心筋症を発症し、心不全に至ることが知られている。本研究論文は、狭心症治療薬であるニコランジルがデスミン関連心筋症のリモデルリングを改善し、心室頻脈 (VT) を抑制し得るかを検討した論文である。心機能の評価は、心電図、蛍光活動電位記録、心外からのペーシング刺激による VT の誘発、および Western blotting 法による Connexin43 の発現について検討した。その結果、ニコランジル投与群では非投与群に比べ、左室短縮率や興奮伝達速度が改善され、VT 誘発実験による VT 発症の低下がみられ、さらに過剰発現した Connexin43 の減少が見られた。以上より、ニコランジルはデスミン関連性心筋症マウスの Connexin43 蛋白を正常化することにより、心筋の刺激伝導系を改善し、VT 誘発を抑制すると考えられた。

## 試験・試問の結果の要旨

ニコランジルの薬理学的効果、およびデスミン関連性心筋症における心機能改善メカニズムについて試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。

## 参考論文

- 1) Nicorandil Prevent  $G\alpha_q$ -induced progressive heart Failure and Ventricular Arrhythmia in Transgenic Mice  
(ニコランジルはトランスジェニックマウスの  $G\alpha_q$  により進行する心不全と心室性不整脈を防ぐ) (弘瀬雅教, 他 12 名と共)  
PLOS ONE 7 巻, 12 号 (2012): e53667, p1-12.
- 2) A new therapeutics approach for postoperative systemic inflammation: Effectiveness of epicardial ganglionated plexus stimulation  
(術後の全身の炎症に対する新しい治療戦略：心外膜のリンパ組織への刺激効果)  
(弘瀬雅教と共著)  
Heart Rhythm 9 巻, 6 号 (2012) : p951-952.
- 3) デスミン関連性心筋症で誘発される心室性不整脈に対しするニコランジルの改善作用  
(弘瀬雅教他 3 名と共著)  
Therapeutic Research 34 巻, 3 号 (2013) : p293-295.