



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	心不全に対するSERCA2a活性化薬の作用と新規心不全バイオマーカー探索〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	金子, まなみ
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	乙第7055号
Issue Date	2018-06-29
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/71250
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Manami_KANEKO_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名： 金子まなみ

審査委員	主査 教 授	滝口 満喜
	副査 教 授	昆 泰寛
	副査 教 授	乙黒 兼一
	副査 准教授	森松 正美

学位論文題名

心不全に対する SERCA2a 活性化薬の作用と新規心不全バイオマーカー探索

心不全は心臓の機能不全やリモデリングによって特徴づけられる病態で、近年のデバイス治療や薬物治療の進歩により、心不全患者の生存率は改善してきている。しかし、アメリカでは年間300万人もの人が心不全として診断されるなど、依然として高い死亡率や入院率を示しており、新規心不全バイオマーカーの探索や心不全治療薬の登場が期待されている。獣医学領域では、イヌでは拡張型心筋症や弁膜症から、ネコでは肥大型心筋症から最終的に心不全を発症することが多く、寿命の延長に伴い心不全の危険因子である各種生活習慣病の罹患率が増加していることから、今後ますます心不全が増加していくものと予想される。

心不全の分子メカニズム研究の進歩により、細胞内 Ca^{2+} 動態の変化が心不全で最も特徴的な細胞レベルでの変化であることが明らかとなっている。心筋細胞内の Ca^{2+} 動態には様々な蛋白が関与しているが、中でも筋小胞体に存在するSERCA2a（心筋小胞体 Ca^{2+} -ATPase）は細胞内 Ca^{2+} 濃度を決定する主要な役割を担っており、この蛋白の発現や活性が心不全患者及び心不全モデルで低下していることが報告されている。

本研究では、心筋細胞内の Ca^{2+} 動態の主役を担う筋小胞体SERCA2aに着目し、第1章ではSERCA2a活性化による心不全改善作用ならびにSERCA2a活性化薬の心機能に対する効果を検討した。まず心不全病態におけるSERCA2aの役割を明らかにするために、心不全病態モデルであるcalsequestrin (CSQ) 過剰発現マウスにSERCAの活性化を促進する処置（SERCAの抑制蛋白であるphospholamban欠損）を実施した遺伝子組換えマウスを作製し、SERCA2aの活性化によって心不全病態が改善されることを示した。続いて、スクリーニングで見出されたSERCA2a活性化効果を有する低分子ピリドン誘導体化合物compound Aの細胞や生体での心機能に対する効果を検討した。その結果、compound AはSERCA2aを活性化することで生存率と心機能を改善することが明らかとなり、SERCA2aが心不全治療の新規ターゲット分子となり

うることを示した。Compound Aは既存の強心薬とは異なり、エネルギー消費の増加や不整脈の増加を引き起こさない強心薬と成り得る可能性が示唆され、新規心不全治療創生のツールとなることが期待される。

第2章では、microRNA (miRNA) に着目して新規心不全バイオマーカーを探索した。CSQ過剰発現マウスと正常マウスから採取した血漿中のmiRNAを網羅的に測定したところ、CSQ過剰発現マウスの血漿中ではコントロールと比較して16種類のmiRNAの発現が顕著に変動していた。これらのmiRNAについてリアルタイムPCRで個別に解析したところ、CSQ過剰発現マウスの血漿において、miR-146a、miR-149、miR-150、miR-342-3pの4種類のmiRNAの発現が有意に減少していた。次いで、CSQ過剰発現マウスにアンジオテンシンII受容体拮抗薬であるazilsartan medoxomil (1 mg/kg) を投与したところ、心不全病態と生存率が改善したため、血漿中miRNAを調べたところ、CSQ過剰発現マウスではmiR-146aとmiR-342-3pの発現低下が有意に回復していた。このことからmiR-146aとmiR-342-3pが心不全治療の有効性とよく一致した挙動を示すことが明らかとなり、これらのmiRNAが心不全のバイオマーカーとなり得る可能性を示した。

獣医学領域においても心不全治療には強心配糖体やpimobendanなどの生存率をむしろ悪化させる懸念のある強心薬が使われているため、SERCA2a活性化薬は心不全患者のみならず心不全を発症した動物にとっても有用な抗心不全治療薬となることが期待される。また、心不全を発症したイヌやネコでの血漿中miRNAの測定はまだ実施されておらず、本研究で明らかとなったmiR-146a及びmiR-342-3pが動物の心不全のバイオマーカーとして有用である可能性を秘めている。今回の検討で見出されたmiRNAを既存の心不全バイオマーカーとともに利用することにより、心不全診断や薬剤による治療効果評価の精度が増すことが期待される。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者金子まなみ氏が博士（獣医学）の学位を授与されるに十分な資格を有するものと認めた。