



Title	虚血性心不全モデルにおけるNeuropeptide Yと心室性不整脈に関する研究
Author(s)	甲谷, 次郎
Description	配架番号 : 2968
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16693号
Issue Date	2025-12-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16693
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/98667
Type	doctoral thesis
File Information	KOYA_Jiro_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 甲谷 次郎

学 位 論 文 題 名

虚血性心不全モデルにおける Neuropeptide Y と心室性不整脈に関する研究
(Neuropeptide Y and ventricular arrhythmias in ischemic heart failure model)

【背景と目的】

心不全パンドミックに伴い増加する虚血性心不全による心室性不整脈は致命的転帰となりうるため、その機序のさらなる理解や治療法の確立が望まれる。従来、交感神経活性により生じるノルエピネフリンとその受容体（ β 受容体）カスケードの結果生じる心筋細胞内カルシウム濃度上昇が原因と考えられていたが、 β 受容体遮断薬を投与しても致死性不整脈を完全に抑制することは困難であった。そこで、交感神経活性でノルエピネフリン（NE）と共放出される神経ペプチドである Neuropeptide Y（NPY）に我々は着目した。NPY は 36 アミノ酸残基からなる神経ペプチドで、中枢・末梢神経に広く分布し、心臓に最も多く存在する神経ペプチドである。NPY は Y1 受容体を介してホスホリパーゼ C 回路を活性化させることによりイノシトール 3 リン酸を上昇させ、筋小胞体からのカルシウムを放出させ細胞内カルシウム濃度を上昇させることが明らかになっている。最近、心筋梗塞患者で心室性不整脈が発生した患者群において有意に血漿中 NPY 値が高値であったことが報告された。また、動物モデルにおいて星状神経刺激による交感神経刺激において、 β 遮断薬に加えて Y1 受容体遮断薬を併用することにより心室細動閾値を上昇させたことが報告された。一方、慢性期の虚血性心不全において、NPY がカルシウム動態や催不整脈作用を及ぼすかどうかについては明らかとなっていない。以上より、本研究では、「虚血性心不全において、交感神経活性化に伴い NPY 発現が変化し、カルシウム過負荷の状況をもたらし、心室性不整脈発生に関与している」と仮説を立てて、虚血性心不全モデルにおいて、NPY がカルシウム動態と心室性不整脈への影響を明らかにすることを目的とする。

【材料と方法】

C57BL/6J マウスの左冠動脈前下行枝を結紮し虚血性心不全モデルマウスを作製した。結紮 4 から 6 週間後のマウスを虚血性心不全モデルマウス（MI 群）とし、偽手術をしたマウスをコントロール群（sham 群）とした。心エコーで心機能や心室内腔、壁厚を計測した。免疫組織蛍光染色・免疫組織化学染色において、心筋組織中や星状神経節における NPY や NE の発現を評価し、NPY とチロシンヒドロキシラーゼ（TH）タンパク質発現量をポリアクリルアミドゲル電気泳動法で評価した。また、ヒト剖検症例において陳旧性心筋梗塞患者（prior MI 群）及び非心臓疾患患者（非心臓疾患群）において、心筋の免疫組織化学染色を行い NPY の発現の差異について評価を行った。単離心筋細胞を用い、共焦点顕微鏡でカルシウムウェーブ、活動電位に伴う細胞質内全体のカルシウムイオン濃度の上昇であるカルシウムトランジェントを評価した。ランゲンドルフ灌流心で心室性不整脈の誘発性について評価を行った。ホールセルパッチクランプ法で細胞膜の活動電位発生を評価した。

【結果】

MI 群は sham 群と比較して、左室の拡大と収縮率低下を認め、心重量、肺重量の増加を認めた。マウスモデルの MI 群において、梗塞領域の心筋では NE の発現が sham 群と比較して有意に低下しているにも関わらず、NPY 発現は有意に上昇した。NPY タンパク質発現量は MI 群で有意に増加し、TH タンパク質発現量は MI 群で有意に低下した。心臓交感神経の上流にある星状神経節における NPY 発現および TH 発現は、両群間において有意差を認めなかった。ヒト剖検症例で、prior MI 群と非心臓疾患群で左室心筋における NPY 発現は、マウスモデルの所見と同様に MI 群で NPY 発現が上昇していることが確認された。虚血性心不全マウスの単離心筋細胞で、NPY 投与群において、拡張期のカルシウムウェーブを認める細胞の割合、1 細胞あたりで認められるカルシウムウェーブの平均回数が増加した。NPY に加え、NPY Y1 受容体遮断薬 BIB03304 を添加すると、拡張期のカルシウムウェーブを認める細胞の割合、1 細胞あたりで認められるカルシウムウェーブの平均回数は有意に低下した。虚血性心不全マウスにおけるランゲンドルフ灌流心で、NPY 投与群では心室期外収縮の平均回数と非持続性心室頻拍及び心室性二段脈を含む複雑性心室期外収縮を認めた割合が有意に上昇した。これに BIB03304 を添加すると、心室期外収縮の平均回数と複雑性心室期外収縮を認めた割合は有意に低下した。虚血性心不全マウスの単離心筋細胞を用いたパッチクランプ法で電気刺激を与えたのちの 60 秒間に 1 細胞あたりで認められる遅延後脱分極の回数は NPY を添加した群で有意に上昇した。

【考察】

本研究では、虚血性心不全モデルにおいて心筋組織中の梗塞・境界領域を中心に NPY 発現が上昇していることを明らかにした。NPY は心筋梗塞急性期には心筋リモデリングの抑制効果などで正の作用を有している可能性が報告されているが、今回の我々の慢性期モデルではその上昇が遷延しており不整脈基質として負の作用を有している可能性が示唆された。また、我々のマウスモデルで観察された傾向と同様に、陳旧性心筋梗塞患者のヒト心筋標本で NPY 発現の上昇を初めて示した点から、虚血性心不全の慢性期における NPY がヒトの治療標的となりうることを示唆している。また、同モデルにおいて、NPY 負荷によりカルシウムウェーブの形成と心室性不整脈の惹起を明らかとして、これらは NPY Y1 受容体遮断薬によって抑制可能であった。これらは、NPY Y1 受容体やその下流にあるイノシトール 3 リン酸受容体の発現変化などによる機能的変化が影響している可能性がある。カルシウム過負荷が遅延後脱分極や不整脈発生の主な原因であることを考えると、NPY は特に虚血性心不全において、細胞内カルシウム濃度を是正することにより心室性不整脈を抑制する有効な治療標的である可能性が考えられる。さらに、カルシウム過負荷は不整脈発生に寄与するだけでなく、心不全を悪化させ、心筋線維化とリモデリングを促進する。したがって、今回の知見は、NPY が不整脈の治療と心不全の管理の両者において重要な役割を果たす可能性を示唆している。

【結論】

虚血性心不全モデルにおいて、梗塞心筋領域を中心に NPY 発現は上昇しており、NPY 刺激によりカルシウム過負荷を介して遅延後脱分極が発生し心室性不整脈の増加をもたらしたが、NPY Y1 受容体拮抗薬においてその効果を抑制した。虚血性心不全患者において、NPY シグナルに着目した治療戦略は心室性不整脈治療の新たな選択肢になることが期待される。