



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_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 甲 谷 次 郎

	主査	教授	渡邊	雅彦
審査担当者	副査	准教授	武田	充人
	副査	教授	若狭	哲

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)

申請者は、虚血性心不全モデルにおける Neuropeptide Y(NPY)と心室性不整脈に関する研究について発表した。虚血性心不全による心室性不整脈は致死的であり、新たな治療戦略が求められている。従来、不整脈の主因は交感神経活性化によるノルエピネフリンと β 受容体カスケードが引き起こすカルシウム過負荷と考えられていたが、 β 受容体遮断薬では完全な抑制が困難だった。そこで、交感神経から共放出される Neuropeptide Y (NPY) に着目した。本研究では、虚血性心不全モデルで心筋梗塞領域を中心に NPY 発現が増加し、カルシウム過負荷を介して遅延後脱分極と心室性不整脈を増加させることを明らかにした。また、NPY Y1 受容体拮抗薬がこれらを抑制可能であることを示した。ヒト剖検心筋でも NPY 発現が同様に上昇しており、NPY が虚血性心不全の慢性期における不整脈治療の新たなターゲットとなりうる可能性が示唆された。

審査にあたり、副査の武田准教授よりカテコラミン誘発性多形性心室頻拍とリアノジン受容体の遺伝子異常の関連のように NPY やイノシトール 3 リン酸 (IP3) レセプターにおける臨床の場で同定されている遺伝子異常によって生じている不整脈などの報告はあるか質問があった。申請者は、知りうる限り実臨床における NPY と遺伝子異常の報告はないものと回答した。さらに、NPY 受容体についていくつかのタイプがある中で Y1 に着目した理由について質問があった。申請者は、NPY 受容体は Y1 から 6 が同定されているが、心筋組織中での多くの役割を占め、交感神経との関連が高い Y1 受容体の研究が進んでいる点から着目したことを回答した。また、心筋梗塞後の NPY Y1 レセプターの発現について質問があり、申請者から発表中に述べた報告では急性心筋梗塞後に Y1 レセプターはアップレギュレーションしているとされているが、我々もその検討を行ったが一定の見解には至らなかった点を回答した。また、虚血状態となる前に NPY Y1 ブロッカーを用いた検討はあるか質問があった。申請者は、こちらについては過去の報告にもないが今後の検討課題としたいと回答した。最後に、今後の臨床応用に向けた展望、また NPY Y1 レセプターの遮断による有害事象などの検討について質問があった。申請者は、ヒトと動物モデルなど生物種によって、NPY の感受性が異なる可能性もあり、詳細な条件検討などをより詰めていく必要がある点を回答した。また、我々は虚血性心不全における NPY の作用は急性期には正の作用を示している可能性と今回の我々が示した慢性期には不整脈の観点からは不の作用を呈しているのではないかと考えており、NPY Y1 ブロッカーの投与時期によるリモデリングへの作用の

違いなどについては詳細に検討を行っていく必要がある点を回答した。

次に副査の若狭教授より、まず NPY の産生部位について質問があった。申請者は、神経終末及び副腎髄質で産生されていることを回答した。次に、NPY の局在が存在する意味についてどのように解釈しているのか質問があった。申請者は、心筋梗塞後の交感神経の過神経支配などによってその分布の差異が生じているのではないかと考えている点を回答した。また、NPY の半減期やクリアランスについての質問があった。申請者は NPY の半減期はノルエピネフリンよりは長いとされており、クリアランス機構については詳細には明らかになっていない点を回答した。そこで、心筋梗塞領域などの NPY 値の上昇については、クリアランスが十分なされておらず二次的に上昇してしまっているような機序について指摘があった。最後に、今後の臨床応用にむけて副作用として考えられるものについて質問があった。申請者は、NPYY1 レセプターの副作用について血管収縮作用の阻害と陽性変力作用の阻害の可能性について回答し、十分な条件検討を行っていく必要がある点を回答した。

最後に主査の渡邊教授より、星状神経節にタイプ 1、2、3 を分類した点について、神経伝達物質の合成の程度が反映されているのか質問があった。申請者は、ゴルジ体での合成が亢進し、細胞質へ溢れ出るような状態のものがタイプ 1、そしてゴルジ体での合成が亢進しているタイプ 2、そうではないタイプ 3 というそれぞれの特徴の想定について回答した。また、心筋梗塞後の交感神経が活性化するという点と、今回の心筋組織中のチロシンヒドロキシラーゼ (TH) の低下という相反する所見についての質問があった。申請者は、心筋梗塞後の急性期における代償的な TH の上昇を経て、慢性期には TH 活性が低下していることが知られておりそれらの反応を見ているものと考えていることを回答した。これに関して、ガングリオン細胞の過活動や軸索スパイクの増加などというような機序の想定について指摘があった。さらに、星状神経節での TH の発現に差異はなかった点から、心筋梗塞による局所での合成阻害が大きな影響を与えているのではないかとの言及があった。また星状神経節において、TH ではほぼすべての細胞で陽性であるが、NPY は一部の細胞で陽性となっている。これは組織・部位特異性があるのかどうか、トレーサーを用いて陽性細胞がどこに投射されているのか検討する今後の必要性について指摘があった。最後に、正常心と心筋梗塞モデルでの NPY の感受性の違いについて、受容体の発現違いについて言及していたが、受容体の発現の差異だけではなく、リン酸化・脱リン酸化なのか、内在化しているのか、などの検討を行うとより創薬に向けた展望になるのではとの指摘があった。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。