

氏 名（本籍）	^{みなと} 湊	^や 谷	^{ゆたか} 豊
学位の種類	博 士（医 学）		
学位記番号	医 博 第 2 3 5 7 号		
学位授与年月日	平 成 18 年 3 月 24 日		
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻		
学位論文題目	Low-Dose of Thyroid Hormone Restores Depressed Contractility and Impaired Calcium Handling in Chronically Unloaded Heart in Rats （少量の甲状腺ホルモン療法は、ラット異所性心 移植により作成した慢性無負荷環境における心機 能およびカルシウム調節機能の低下を防止する）		
	（主 査）		
論文審査委員	教授 下 川 宏 明	教授 田 林 暁 一	
	教授 上 月 正 博		

論 文 內 容 要 旨

Background

Heart failure is a major cause of hospitalization, morbidity and mortality worldwide. In selected patients, left ventricular assist devices (LVADs) are helpful. On the other hand, it was previously demonstrated that chronic unloading of the heart (e.g. during spaceflight and while using LVADs) causes a time-dependent depression of myocyte contractility, for which, however, no effective therapy has yet been developed. I therefore further examined whether thyroid hormone, which affects the expression of calcium-cycling proteins, ameliorates the depressed contractile performance in chronically unloaded hearts.

Methods and Results

Cardiac unloading was induced by heterotopic heart transplantation to the abdominal aorta in isogenic rats for 5 weeks. Animals were treated with a low-dose of 3,5,3'-triiodo-L-thyronine (T3) or vehicle using an osmotic pump during the last 3 weeks (n=20 each). In control animals, there was no difference in fractional cell shortening or peak-systolic $[Ca^{2+}]_i$ of isolated myocytes at baseline between recipient and unloaded hearts. However, myocyte relaxation and $[Ca^{2+}]_i$ decay were slower in unloaded hearts than in recipients. The contractile reserve of myocytes response to high $[Ca^{2+}]_o$ also was depressed with impaired augmentation of peak-systolic $[Ca^{2+}]_i$ in unloaded hearts compared with recipients. By contrast, in the T3-treated animals, the slower relaxation, delayed $[Ca^{2+}]_i$ decay, and the depressed contractile reserve in myocytes from unloaded hearts were returned to normal levels. Furthermore, in unloaded hearts of the control animals, the LV protein expression of phospholamban was increased (236% of recipient heart values) and the expression level of Ser 16-phosphorylated PLB was significantly decreased, whereas no such changes were noted in the T3-treated animals. These results indicate that treatment with a low-dose of T3 restores the impaired relaxation and depressed contractile reserve by restoration of calcium handling in cardiac myocytes from unloaded rat hearts.

Conclusions

These results indicate that treatment with a low-dose of T3 restores the depressed contractile performance and calcium handling in unloaded heart in rats.

審査結果の要旨

左室無負荷モデルにおいて左室の心筋収縮予備能は無負荷の長期化とともに低下することが最近知られており、そのメカニズムの1つとしてカルシウム調節機能低下が報告されている。しかし、その予備能の低下を予防する手立てはまだ確立されていない。

本研究は、甲状腺ホルモン (T3) がこの変化を修復できるか否かを検討したものである。

甲状腺ホルモンは、筋小胞体カルシウム ATPase (SERCA 2a) の発現を亢進しホスホランパン (PLB) の発現を抑制することにより、筋小胞体機能を規定する SERCA 2a/PLB を改善させることが知られている。近交系ラット異所性心移植モデルの移植心 (左室) が無負荷化された左室のモデルとなるが、このモデルは左室無負荷モデルとして確立され、広く用いられているモデルである。

溶媒を持続投与したコントロール群の移植心では、宿主心に比し、心筋細胞の弛緩とカルシウムトランジェントは遅延し、収縮予備能も低下していた。一方、3週間少量の T3 投与を受けた移植心では、これらの指標は宿主心と同様のレベルに回復していた。またコントロール群の移植心で著増していた PLB は T3 投与により正常化傾向を示しており、SERCA 2a/PLB は改善していた。慢性無負荷状態により生じた移植心の収縮予備能低下とカルシウム調節機能低下は、微量 T3 投与により修復したが、少量の T3 投与を受けた群の左室に肥大は認めず、血行動態及び TSH レベルもコントロール群と同等であった。

心筋梗塞ラットモデルに少量の T3 投与したところ甲状腺機能亢進症を生じずに心筋の収縮力及び SERCA 2a/PLB が改善したという報告はあるが、SERCA 2a/PLB の改善というメカニズムに着目し、慢性無負荷状態により生じた収縮予備能低下を少量の T3 投与により改善させたという点が新しい。また長期に及ぶ左室補助装置 (LVAS) 装着患者に対する LVAS 離脱時の併用療法への応用など、臨床応用への可能性を示した点においても優れた研究であると言える。

以上より、学位論文に十分に値するものと判断される。よって、本論文は博士 (医学) の学位論文として合格と認める。