

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 津田 卓眞

論 文 題 目

Corticotropin releasing hormone receptor 2 exacerbates chronic cardiac dysfunction

(コルチコトロピン放出ホルモン受容体 2 と慢性的心不全)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

碓氷 章彦



名古屋大学教授

委員

貝淵 弘三



名古屋大学教授

委員

神谷 香一郎



名古屋大学教授

指導教授

室原 豊明



論文審査の結果の要旨

今回、野生型マウスや Crhr2 コンディショナルノックアウトマウスにおいて心不全モデルを作成することにより、Ucn2 の長期投与は Gs 以下の PKA-CREB/ CaMK II - RyR2/ AKT の持続的リン酸化と CREB/ MEF2 関連の心不全遺伝子の発現上昇を介して心不全を悪化させ、また、Crhr2 阻害薬は心不全を改善させることが示唆された。このことから Ucn2 は心不全発症に関わる因子であり、血中濃度測定は心不全の新規診断に有用である可能性が示唆され、また Crhr2 拮抗薬は心不全の新規治療薬に繋がること期待された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 心不全モデルマウスにおける心臓では、 $\beta 1$ 受容体の発現が減少するのに対して Crhr2 の発現が増加することを、qPCR 法により mRNA レベルで、またウェスタンブロット法によりタンパクレベルでも確認した。このことから、心不全患者において、Crhr2 阻害薬は $\beta 1$ 受容体遮断薬に対する優位性をもった心保護作用が期待できる可能性があると考えられ、創薬に向けて、現在当講座でさらなる研究を進めている。
2. 今回、qPCR 法や *in situ hybridization* 法により Ucn2 の分泌臓器を検索したが、以前の報告と同様に胃や肺、骨格筋等で非特異的な発現を認めた。また心不全モデルにおいて、発現が上昇する分泌臓器に関しても同様に検討したが、特定には至らなかった。今後のさらなる研究が必要と考えられる。
3. アンギオテンシン受容体は Gq/11 と共役し、イノシトール 3 リン酸 (IP3) を介して細胞内カルシウムイオンの増加をもたらす、その下流へシグナルを伝達する。一方で、 β 受容体と Crhr2 は共に Gs と共役し、主に cAMP より PKA を介するため、細胞内シグナルにおいては共通のカスケードを有する。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	津田 卓真
試験担当者	主査	碓氷 真孝	貝 瑞弘三	神谷 香一郎
	指導教授	高 原 豊明		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. Crhr2阻害薬が β 遮断薬に比した優位性について
2. Ucn2の分泌臓器について
3. Crhr2と β 受容体やアンギオテンシン受容体との心筋細胞内シグナルの違いについて

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、循環器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。