

## 論文審査の要旨 (甲)

申請者領域・分野 氏名	循環病態科学領域 循環病態内科学教育研究分野 氏名 横野 良和
指導教授氏名	富田 泰史
論文審査担当者	主 査 今泉 忠淳 副 査 新岡 丈典 副 査 花田 裕之
<p>(論文題目) Blockade of PAR-1 Signaling Attenuates Cardiac Hypertrophy and Fibrosis in Renin-Overexpressing Hypertensive Mice (プロテアーゼ活性化受容体 1 シグナル阻害はレニン過剰発現マウスにおける心肥大及び心臓線維化を抑制する)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>Protease activated receptor-1 (PAR-1) は心血管系に発現している。しかし、心不全発症における PAR-1 シグナル伝達の役割は明らかではない。本研究では、レニン過剰発現高血圧 (Ren-Tg) マウスを用いて、レニン・アンジオテンシン系 (RAS) 活性化による心臓リモデリング進行に対する PAR-1 阻害の効果について検討した。Ren-Tg マウスに、PAR-1 アンタゴニストの SCH79797 を 4 週間投与し、血圧、心臓超音波検査、心臓組織の血管周囲の線維化、単球およびマクロファージの沈着、心臓組織における遺伝子発現を解析した。また、マウスから単離した培養心臓線維芽細胞における PAR-1 シグナリングに対する SCH79797 の効果を調べた。</p> <p>結果は以下のとおりであった。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ren-Tg マウスにおいて、SCH79797 投与は、①血圧上昇を抑制し、②心室中隔および左室後壁の肥厚を抑制し、③心体重比の増加を抑制し、④心臓組織の血管周囲における線維化を抑制し、⑤心臓組織における単球およびマクロファージの沈着を抑制し、⑥心臓における PAR-1、TNF-<math>\alpha</math>、TGF-<math>\beta</math>、<math>\beta</math>-MHC、COL3A1 の遺伝子発現、を抑制した。</li> <li>2. Ren-Tg マウスから単離した培養心臓線維芽細胞において、SCH79797 処理は、①トロンビンまたは FXa 刺激による ERK1/2 のリン酸化を抑制し、②FXa 刺激による TGF-<math>\beta</math> 1、COL3A1 の発現を抑制した。</li> </ol> <p>本研究は、PAR-1 シグナルの抑制は、RAS 活性化により惹起される心肥大・心臓リモデリングを抑制し、心不全の新しい治療法となる可能性を示唆した新規性の高い論文であり、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Journal of American Heart Association 2020;9:e015616.