

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 732 号	学位申請者	上之蘭知邑
審査委員	主査	大石 充	学位 博士(医学)
	副査	奥野 浩行	副査 佐藤 達雄
	副査	下堂蘭 恵	副査 原 博満

### The physiological response during optogenetic-based cardiac pacing in awake freely moving mice

(自由行動下マウスにおける光遺伝学的心臓ペースング中の生理反応)

動物の心拍数を制御する方法は複数存在する。現在主に用いられているのは、電気的に心臓ペースングをする方法である。しかし、この方法にはいくつかデメリットも存在する。まず、小動物に適用する場合、開胸手術が必要となり、侵襲が高い。また、臨床で用いられている人工心臓ペースメーカーにおいては、電気刺激を送達するリードに起因する合併症が生じる可能性がある。そのため、血管・心臓内にリードを挿入せず、低侵襲で心拍数を制御できれば、これらのトラブルが生じる危険性が低下すると考えられる。先行研究において、心臓に接触せずに心臓ペースングを行う方法として、光遺伝学技術を用いた方法が考案されている。これは、心筋細胞に光感受性のイオンチャネルを遺伝子導入することで、光照射により心筋細胞の電気的な興奮を引き起こすというものである。この方法を用いることで、心臓に接触せず拍動を引き起こすことが可能となる。しかし現在、この技術は主に心筋細胞・摘出灌流心・麻酔下の動物に適用されており、自由行動下の動物に適用した研究は少ない。そこで申請者らはマウスを用いて、心筋細胞に光感受性イオンチャネル(ChR2)を遺伝子導入し、植込み型の光照射デバイスにより心臓ペースングを試み、その際の生理反応の測定を行なった。その結果、以下の知見が明らかにされた。

- 1) 植込み型デバイスにより生じる熱による炎症の所見はみられなかった。
- 2) 遺伝子導入から8週間後、マウスの心筋細胞にChR2を示すマーカが発現し、導入1年後も同程度のマーカ発現がみられた。
- 3) ChR2の発現した心臓にパルス光を照射した結果、光の点滅頻度が元の心拍数より高い(約700~1200回/分)とき、光の点滅とマウスの拍動が同期した。
- 4) 光刺激中に血圧を測定したところ、光による心拍動が血流を生じていることが確認できた。また、心臓表面に光照射した際に血液の拍出効率が最も高いのは、右心房への照射時であった。
- 5) 光刺激により心拍数を上昇させた際、間接的に呼吸数の増加がみられた。

本研究は、自由行動下の動物を用いて光遺伝学的心臓ペースングを行なった数少ない研究である。ペースング中の動物に問題が生じなかったことから、本技術が徐脈治療に応用できる可能性が示唆され、基礎研究と臨床研究の橋渡しの役割を担う研究となり得る。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。