



Title	神経型一酸化窒素合成酵素の抑制を介したSmall-conductance Ca <sup>2+</sup> -activated K <sup>+</sup> チャネルの活性化の機序と心房細動基質への影響の検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	甲谷, 太郎
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第14946号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/85755">http://hdl.handle.net/2115/85755</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2688
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	KOHYA_Taro_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

## 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 太郎

	主査	教授	森本 裕二
審査担当者	副査	教授	若狭 哲
	副査	教授	佐邊 壽孝

### 学位論文題名

神経型一酸化窒素合成酵素の抑制を介した Small-conductance  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^{+}$ チャンネルの活性化の機序と心房細動基質への影響の検討

(Investigation of the mechanism and the influence on the atrial arrhythmogenesis of small conductance  $\text{Ca}^{2+}$ -activated potassium channel activation via neuronal nitric oxide synthase inhibition)

申請者は、神経型一酸化窒素合成酵素の抑制を介した Small-conductance  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^{+}$ チャンネルの活性化の機序と心房細動基質への影響の検討について発表した。

審査にあたり、副査の若狭教授より、SK チャンネルは心房特異的に発現しているということで、心房細動の治療対象として魅力的であるが、なぜ今まであまり心房細動と SK チャンネルに注目した研究は少ないのかとの質問があり、申請者は SK チャンネルの代表的な阻害薬であるアパミンがハチ毒であるため臨床応用が難しいとされていることが要因の一つではないかと回答した。さらに、今回神経型 NOS の抑制が心房性不整脈を誘発するということは確認されているが、実際の心房細動においては nNOS の発現の低下や、心房細動の誘発性などについては確認ができていないが今後の展望についてはどのように考えているのかと質問があった。申請者は、ラットの短時間ペーシングモデルにおいて検証を行ったが、nNOS タンパク発現については変化がなかったため、薬理的な神経型 NOS 阻害に実験系を切り替えた経緯があることを説明した。今後については、長時間ペーシングモデルを確立させている最中であり、モデルが確立後に本研究のさらなる追加実験を行っていきたいと回答した。また、学位論文において、方法論の順序が理解しづらく、仮説を証明するための方法論としての書き方を重視すべきとご助言をいただいた。

次に副査の佐邊教授より、パッチクランプによる全細胞電流測定では、 $\text{Ca}^{2+}$ の影響は除外されているのかと質問があった。申請者は、電流測定の際には、細胞外溶液の  $\text{Ca}^{2+}$ の濃

度を 0 に置換し、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  は生理的濃度の条件下で実験を行ったことを説明した。次に、実験としては、ラットにおける S ニトロシル化の現象を確認するよりは、卵母細胞などに特異的に SK チャネルを発現させて神経型 NOS 阻害を行うことで、 $\text{Ca}^{2+}$  非依存性に SK チャネルの活性化の機序を証明できるのではないかとご教授いただいた。

最後に主査の森本教授より、学位論文の緒言において、SK チャネルの心房細動治療における背景説明が少ないため、わかりづらいとご指摘をいただいた。心房細動と SK チャネルの関係性について臨床的にどこまでわかっているのかと質問があった。申請者は、孤発性心房細動において遺伝子変異を調べたところ、少数例ではあるが SK チャネルをコードする遺伝子に変異があったという報告があると回答した。次に心房細動と神経型 NOS についての関連する報告はどれくらいあるのかと質問があった。申請者は、今回のスライドで提示したヤギの高頻度ペーシングモデルにおける報告で心房細動と神経型 NOS はあるがこれ以外にはあまり基礎的実験での報告はないと回答した。SK チャネルの上流に神経型 NOS が存在するという仮説を立てた根拠は何かと質問があった。申請者は、①既報では、神経型 NOS 阻害薬によって  $\text{IK}_1$  や  $\text{IK}_r$  などの  $\text{K}^+$  チャネルを活性化させるという報告があった点、②NOS の中でも神経型 NOS は筋小胞体に存在し細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  ハンドリングを調整していることから、SK チャネル活性化の機序に関わっているのではないかと考えた点を挙げた。さらに、心房細動が神経型 NOS を活性化させる機序は何かと質問があった。申請者は、既報では心房細動によって miRNA を介して神経型 NOS の活性・タンパク発現が低下している機序は報告されているが、それ以上の詳細な機序については存じ上げないと回答した。最後に、結果の記載を、審査での発表の順番で記載した方がよいとご指摘をいただいたため、申請者はご指摘いただいた点について改善させていただくと回答した。

この論文は、心房細動基質への影響を、神経型一酸化窒素合成酵素の抑制を介した Small-conductance  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^+$  チャネルの活性化という、新しい視点から検討したことにおいて高く評価され、今後の不整脈、特に心房細動の治療への発展が大いに期待される。

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。