HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Small conductance Ca2+-activated K+ current is upregulated via the phosphorylation of Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II in cardiac hypertrophy [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	水上, 和也
Description	配架番号：2170
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11688号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/58822
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Kazuya_Mizukami_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　　水上　和也

審査担当者
主査　教授　三輪　聡一
副査　教授　丸藤　哲
副査　教授　筒井　裕之
副査　教授　大場　雄介

学 位 論 文 題 名

Small conductance Ca^{2+}-activated K^+ current is upregulated via the phosphorylation of Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase II in cardiac hypertrophy
（カルシウム/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II 活性化による肥大心の SK チャネル調節機序の検討）

申請者は、高血圧性肥大心のモデルとして SHR ラットを、対照として WKY ラットを用い、SK チャネル阻害薬であるアパミン、CaMKII 阻害薬である KN93 を投与し、① 肥大心では SK チャネル電流が増加していること、② 肥大心では CaMKII による SK チャネル電流の調節が行われていること、③ 正常心では高カルシウム濃度下でも十分な SK チャネル電流の活性化がみられないこと、④ 肥大心では SK チャネル電流活性化により活動電位持続時間が短縮していること、⑤ 肥大心では SK2 蛋白が増加していること、⑥ 肥大心では CaMKII 活性が亢進していること、を明らかにした。

これらの結果から申請者は以下の通りの考察を行った。1）本研究では肥大心での SK2 蛋白の増加が示された。一方、先行研究での病的心の SK 蛋白量の変化についてやアイソフォームの変化については報告により様々であり、今回の研究結果とは必ずしも一致していない。研究結果が様々な原因としては動物種、病態モデル、病期の違いあるいは測定条件の差異などが考えられた。2）本研究では肥大心では CaMKII の総量は変化しないが、CaMKII 活性が上昇していることが示された。肥大心での CaMKII 活性化については先行研究においても本研究と同様に CaMKII 活性の上昇が示されており、肥大心では CaMKII 活性が亢進していることが考えられた。3）本研究では肥大心において SK チャネル電流は増加しており、CaMKII により調節されていること、正常心ではカルシウム濃度が上昇しても十分な SK チャネル電流の活性化が認められないことが示された。以上から SK チャネルの電流調節機序として以下の 2 つの仮説が考えられた。① CaMKII 活性亢進による SK チャネルあるいはその修飾蛋白のリン酸化による SK チャネル活性化。② カルシウムカルモジュリン結合型の SK チャネル増加による SK2 蛋白の細胞膜への発現亢進。4）SK チャネル電流は、正常心筋の活動電位持続時間に影響せず、肥大心筋の活動電位持続時間を短縮することが示され、病的心筋のみ特異的に作用する可能性が考えられた。その為 SK チャネル阻害薬は副作用が少ない薬剤となる可能性があることが考えられた。また CaMKII 活性機序により SK チャネル活性が起こっていることから、頻拍を繰り返し、カルシウム濃度の上昇が認められる electrical storm といった致命的な不整脈に対して SK チャネル阻害薬は有効性を示す可能性があることが考えられた。以上より、肥大心では SK チャネル電流は増加していること、CaMKII 活性機序にて調節されることが明らかとなり、SK チャネルは肥大心における

今後の新規治療対象となり得ることを示唆する重要な研究と考えられた。

以上の研究結果について、主査および副査の教授より、① SK チャネルの心臓での研究状況について現在何がわかっているのか、② SK チャネル活性化機序の更なる解明についての今後の構想について、③ 肥大心、正常心での活動電位持続時間の違い及び活動電位持続時間の短縮、延長の病的意義について、④ CaMKII 活性が SK2 蛋白発現の増加を示す実験として KN93 投与後の SK2 蛋白の発現を見るべきではなかったのか、⑤ SK2 蛋白発現増加部位について蛍光染色法等で局在を調べることが出来たのではないか、⑥ 今回の研究に至った背景についての詳細について、⑦ KN93 投与を行い、CaMKII 活性を抑えることで、活動電位持続時間が変化する事を確かめたのか、⑧ 本研究の設定カルシウム濃度は適正であったのか、⑨ KN93 の酵素活性についてや今回のカルシウム濃度での KN93 の活性については調べられているのか、また実験条件は適正であったのか、⑩ 今回の結果は SK チャネル蛋白の増加が重要なのか、それともカルシウム増加からの SK チャネル活性化が重要であるのか、⑩ SK チャネルについて脳での研究状況はどうなっているのかなどの質問を受けた。申請者はそれぞれの質問に対して自己の実験データや文献的考察に基づいて、概ね適切に返答した。

審査員一同は、これらの結果を高く評価し、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充分な資格を有するものと判定した。