



Title	肥大心の心筋虚血における催不整脈機序の解明カルシウムカルモジュリン依存性タンパク質キナーゼIIを介したスモールコンダクタンスカルシウム感受性カリウムチャネル活性化の役割 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	天満, 太郎
Description	配架番号 : 2303
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12562号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/66139
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Taro_Temma_review.pdf, 審査の要旨



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 天満 太郎

主査	教授	大場	雄介
審査担当者	副査	教授	佐邊 壽孝
	副査	教授	豊嶋 崇徳
	副査	教授	野口 昌幸

学 位 論 文 題 名

肥大心の心筋虚血における催不整脈機序の解明

カルシウムカルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ II を介した

スモールコンダクタンスカルシウム感受性カリウムチャネル活性化の役割

(Ischemia-Induced Small-Conductance Calcium-Activated Potassium Channel Activation
Deteriorates Ventricular Arrhythmias in Cardiac Hypertrophy through the CaMKII-Dependent
Pathway)

申請者は、正常心と肥大心における急性虚血の催不整脈性の違いに着目し、ラットの急性虚血心を用いてそのメカニズムの検討を行った。本研究では、初めに①急性心筋虚血による活動電位時間（action potential duration: APD）短縮は正常心と比較して肥大心でより早期から出現する事、②肥大心では正常心と比較してより早期の虚血時間から持続性心室不整脈を認める事を明らかにした。次に虚血性 APD 短縮のメカニズムに関しての検討を行った。Small-conductance calcium-activated potassium（SK）チャネル阻害薬であるアパミンは③正常心では虚血晩期のみで APD 短縮を抑制したが、④肥大心では虚血早期、晩期の両時間帯で APD 短縮を抑制する事を明らかにした。また、⑤ATP-sensitive potassium（K_{ATP}）チャネル阻害薬であるグリベンクラミドによる虚血性 APD 短縮に対する抑制効果は、正常心と比較して肥大心では減弱している事を証明した。さらに、催不整脈性の検討では、⑥アパミンが肥大心において早期から生じる虚血性心室不整脈を効果的に抑制する事を確認した。最後に、SK チャネルの制御機構として、⑦肥大心ではリン酸化 Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II（リン酸化 CaMKII = 活性型 CaMKII）が正常心と比較して亢進している事、⑧肥大心は虚血進度に関わらずリン酸化 CaMKII は高値を保っているが、正常心は虚血進度

に応じてリン酸化 CaMKII の増加を認める事、さらに、⑨免疫沈降法により SK2 チャネル-リン酸化 CaMKII の結合が存在する事を明らかにした。

審査にあたり、まず副査の佐邊教授より急性虚血時のタンパク質発現に関して、内部標準として glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) を用いることの妥当性、リン酸化 CaMKII の評価方法の妥当性についての質問があった。次に副査の豊嶋教授より、本実験で肥大心モデルとして使用した spontaneously hypertensive rats (SHR) と正常心モデルとして使用した Wistar-Kyoto rats (WKY) との遺伝的背景の相違について、本研究を心肥大に一般化して論じる際の妥当性と限界についての質問があった。さらに、副査の野口教授から、SK2 とリン酸化 CaMKII 複合体形成の評価として免疫沈降法以外の方法を試したか否か、細胞膜分画実験において SK2 チャネル以外のタンパク質の検出を試みたかについて質問があった。最後に主査の大場教授から SK チャネル阻害薬であるアパミンによる他チャネルへの影響の可能性に関する質問があった。申請者は、それぞれの質問に対して自己の実験データや過去の報告に基づいて、概ね適切に返答した。また、今後の課題に関しても真摯に受け止めていた。

この論文は、上記の結果から、急性心筋虚血時に致死的心室不整脈が生じる新たなメカニズムとして、以下が想定される。すなわち、CaMKII を介した SK チャネル活性化が肥大心における虚血早期の心室不整脈を惹起すると考えられた。したがって、SK チャネルの制御による肥大心の致死性虚血性不整脈に対する新たな治療に発展することが期待された。

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であると判定した。