



Title	肥大心における β -アドレナリン受容体刺激を介した不整脈基質：カルシウムカルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ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)	鎌田, 塁
Description	配架番号：2371
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12992号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70816
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Rui_Kamada_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 鎌田 壘

審査担当者	主査	教授	丸藤 哲
	副査	教授	森本 裕二
	副査	教授	南須原 康行
	副査	教授	大場 雄介

学 位 論 文 題 名

肥大心における β -アドレナリン受容体刺激を介した不整脈基質:カルシウムカルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ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

(Arrhythmogenic β -Adrenergic Signaling in Cardiac Hypertrophy: The Role of Small Conductance Calcium-Activated Potassium Channels via Activation of CaMKII)

申請者は、正常心と肥大心の β -アドレナリン受容体刺激下における不整脈性の違いに着目し、正常心モデルおよび肥大心モデルのラット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イソプロテレンール 100nM による β -アドレナリン受容体刺激でカルシウムトランジエント波高の反応性が両群で同様の反応を示す事を確認した。②肥大心では、 β -アドレナリン受容体刺激によって有意に持続性心室性不整脈の発症率が増加すること、Small-conductance calcium-activated potassium (SK) チャネル阻害薬であるアパミンが β -アドレナリン受容体刺激による持続性心室性不整脈の発症を抑制することを明らかにした。③ β -アドレナリン受容体刺激による活動電位時間(action potential duration: APD)の短縮は、正常心および肥大心の両群で認めたが、 β -アドレナリン受容体刺激下にアパミンを投与したところ肥大心でのみ有意に APD が延長することを明らかにした。④ β -アドレナリン受容体刺激によるカルシウムトランジエント時間(calcium transient duration: CaTD)の短縮および rise time の短縮は正常心および肥大心で同様の反応を示すことを明らかにした。⑤ β -アドレナリン受容体刺激による不整脈性の機序として、APD restitution curve の最大傾きが急峻化すること、アパミン存在下における β -アドレナリン受容体刺激においては APD restitution curve の最大傾きが有意に平坦化することを見出した。⑥ β -アドレナリン受容体刺激による Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII)の活性を測定すると、肥大心において有意に β -アドレナリン受容体刺激群で CaMKII 活性が上昇していることを確認した。⑦肥大心において、リン酸化 CaMKII 阻害薬である KN-93 を β -アドレナリン受容体刺激下および β -アドレナリン受容体刺激下ならびにアパミン存在下に投与したところ、アパミンによる APD の延長が抑制されることを見出した。

審査にあたり、まず副査の森本教授より肥大型心筋症と高血圧性心肥大による肥大の相違について質問があった。次に、副査の南須原教授より spontaneously hypertensive rats (SHR)を肥大心モデルとして扱うことの妥当性および SK チャネルブロッカーであるアパミ

ンの臨床的使用の意義、その他の SK チャネルブロッカー使用による検討の有無について質問があった。次に副査の大場教授より、APD restitution curve の最大傾きの意義について質問があった。また KN-93 を用いた実験について KN-93 自体の非特異的作用や KN-93 非投与下における条件での検討を行ったか否かについて質問があった。また、最後に主査である丸藤教授より β -アドレナリン受容体刺激による CaMKII 活性について正常心では β -アドレナリン受容体刺激によって CaMKII 活性が上昇していないことについての質問があった。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、急性の β -アドレナリン受容体刺激における致死的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、肥大胆における β -アドレナリン受容体刺激による催不整脈性の機序として SK チャネルの活性化による APD の短縮および APD restitution curve の最大傾きの急峻化が考えられた。またその機序には β -アドレナリン受容体刺激による細胞内カルシウム動態の変化のみではなく、CaMKII の活性化が関与している可能性が示唆された。したがって、SK チャネルの抑制が、肥大胆における β -アドレナリン受容体刺激による致死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。