HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ミトコンドリアへのカルシウム取り込み亢進による心室性不整脈の抑制に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	萩原, 光
Description	配架番号：2619
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14498号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81737
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Hikaru_Hagiwara_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　萩原　光

主査　教授　　渡邉　雅彦
審査担当者　副査　准教授　水津　太
副査　教授　　木下 一郎

学 位 論 文 題 名

ミトコンドリアへのカルシウム取り込み亢進
による心室性不整脈の抑制に関する研究
(Enhanced calcium uptake into mitochondria mitigates ventricular arrhythmia in heart failure)

心不全では、ライアノジンレセプター II の構造的、機能的障害に起因したカルシウム調整不全による心室性不整脈が起きることが知られている。近年、細胞内カルシウムの調整にミトコンドリアが関与することがわかってきたが、不全心における細胞内カルシウム異常に対する、ミトコンドリアへのカルシウム取り込みの促進が効果的であるかはわかっていない。申請者は、左冠動脈前下行枝結紮による心不全マウス（HF 群）と偽手術を行ったコントロール群（sham 群）を用い、ケンペロール投与によるミトコンドリアへのカルシウム取り込み促進がカルシウム調整不全に与える影響、心室性不整脈への抑制効果について検討を行った。

申請者は、①HF 群では、左室心筋と肺の重量が増加し、左室の拡大と収縮障害を認めること、②HF 群と sham 群の間で、左室心筋におけるミトコンドリアカルシウムユニポーター（MCU）タンパク質の発現量に差はなかったこと、③HF 群、sham 群ともケンペロール投与による単離ミトコンドリアへのカルシウム取り込みが促進されたこと、④sham 群に比べ HF 群では単離心筋細胞でカルシウムウェーブを認める細胞の割合が高く、ケンペロール投与によりカルシウムウェーブが抑制されたこと、⑤HF 群において共焦点レーザー顕微鏡で評価したカルシウムスパークの発生率がケンペロール投与よって抑制されたこと、⑥HF 群において穿孔パッチクランプ法で評価した自発的な活動電位がケンペロール投与によって抑制されたこと、⑦HF 群の摘出灌流心で誘発された心室性不整脈がケンペロール投与によ

って抑制されたこと、⑧HF 群の単離心筋細胞のカルシウムトランジェントの振幅はケンペロール投与によって変化はなかったが、50%減衰時間が延長したこと、⑨ケンペロール投与によって血行動態に変化を認めなかったことを明らかにした。これらの所見から、心不全において、ケンペロールによるミトコンドリアへのカルシウム取り込み促進は、小胞体からのカルシウムリークを代償し、致死性心室性不整脈を抑制する可能性が示唆され、心不全患者における心室性不整脈治療の新たな選択肢になることが期待される。

以上の研究結果について、主査および副査より、①小胞体上のイノシトール三リン酸受容体の機能的関与、②ライアノジンレセプターの過リン酸化を改善することによってカルシウムリークを抑制する可能性、③心筋梗塞以外による心不全モデルでの検討の必要性、④ミトコンドリアへのカルシウム取り込みの持続性、⑤ミトコンドリア内のカルシウムを特異的に評価する方法、⑥ケンペロールの摂取量と血中濃度の関係、⑦ミトコンドリアカルシウムユニポーターの特異的な作動薬、⑧ケンペロールの臨床応用、⑨マウスの心筋梗塞心不全モデルを使用した理由、⑩不全心における心重量の増加の理由、⑪カルシウムトランジェントの 50%減衰時間が延長した原因、⑪resting potential が低下した原因、などに関する質問を受けた。

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。