

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 中島 唯光

〔題名〕

高頻度電気刺激負荷は心筋細胞間結合蛋白の変化を惹起する

〔要旨〕

心筋細胞間結合部にはadhesion junction (AJ) と connexin (Cx) ギャップ結合 (GJ) の2つの複合体が含まれている。GJは細胞間の電流経路である。AJは細胞間の正常な機械的結合を仲介し、さらにGJの安定性に重要な役割を果たしている。我々は心筋細胞間結合、特に β カテニンとCx43の変化に対する高頻度電気刺激 (RES) の影響を調べた。また、アンジオテンシンII受容体阻害が細胞間結合リモデリングに与える影響についても検討した。新生仔ラットを断頭して安楽死させ、心筋細胞を培養し、RESを負荷した。リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応 (PCR)、ウェスタンブロット法及び免疫組織染色を用いた。培養心筋細胞の興奮伝播特性は細胞外電位マッピングシステムを用いて検討した。心筋細胞中のCx43の発現量は、60分後に有意に増加した。細胞分画全体の β カテニン発現量は30分後に有意に増加した。核内 β カテニンは、Cx43のT細胞因子/リンパ球エンハンサー結合因子 (TCF/LEF) 転写活性化因子として働き、その分解はグリコーゲン合成酵素キナーゼ3 β (GSK3 β) により調節されているが、この発現量は10分後に劇的に増加した。伝導速度は60分間のRES負荷により有意に上昇した。オルメサルタンはこれらのRESの作用を阻害した。GSK3 β は活性化されたマイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) によりリン酸化され、 β カテニンの分解を阻害するが、我々はリン酸化GSK3 β の増加はオルメサルタンによって減弱することを明らかにした。 β カテニンの変化はCx43 GJのリモデリングに先行しており、これがGJの形成と安定性に重要な役割を果たしている可能性がある。オルメサルタンは β カテニンシグナル伝達経路を介して細胞間結合リモデリングを調節することにより、新たな不整脈のアップストリーム治療薬になると考えられる。

(800字)

作成要領

1. 要旨は、日本語で800字以内、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用医工学系 (医学系)

報告番号	甲 第 1375 号	氏 名	中島 唯光
論文審査担当者	主査教授	廣野 公一	
	副査教授	谷澤 幸生	
	副査教授	矢野 雅文	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
高頻度電気刺激負荷は心筋細胞間結合蛋白の変化を惹起する			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Rapid electrical stimulation causes alterations in cardiac intercellular junction proteins of cardiomyocytes (高頻度電気刺激負荷は心筋細胞間結合蛋白の変化を惹起する)			
掲載雑誌名 American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology 第 306 巻 P. H1324 ~ H1333 (2014 年 3 月 掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>心筋細胞間結合部には adhesion junction (AJ) と connexin (Cx) ギャップ結合 (GJ) の 2 つの複合体が含まれている。GJ は細胞間の電流経路である。AJ は細胞間の正常な機械的結合を仲介し、さらに GJ の安定性に重要な役割を果たしている。我々は心筋細胞間結合、特に β カテニンと Cx43 の変化に対する高頻度電気刺激 (RES) の影響を調べた。また、アンジオテンシン II 受容体阻害が細胞間結合リモデリングに与える影響についても検討した。新生仔ラットを断頭して安楽死させ、心筋細胞を培養し、RES を負荷した。リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応 (PCR)、ウェスタンブロット法及び免疫組織染色を用いた。培養心筋細胞の興奮伝播特性は細胞外電位マッピングシステムを用いて検討した。心筋細胞中の Cx43 の発現量は、60 分後に有意に増加した。細胞分画全体の β カテニン発現量は 30 分後に有意に増加した。核内 β カテニンは、Cx43 の T 細胞因子/リンパ球エンハンサー結合因子 (TCF/LEF) 転写活性化因子として働き、その分解はグリコーゲン合成酵素キナーゼ 3 β (GSK3 β) により調節されているが、この発現量は 10 分後に劇的に増加した。伝導速度は 60 分間の RES 負荷により有意に上昇した。オルメサルタンはこれらの RES の作用を阻害した。GSK3 β は活性化されたマイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) によりリン酸化され、β カテニンの分解を阻害するが、我々はリン酸化 GSK3 β の増加はオルメサルタンによって減弱することを明らかにした。β カテニンの変化は Cx43 GJ のリモデリングに先行しており、これが GJ の形成と安定性に重要な役割を果たしている可能性がある。オルメサルタンは β カテニンシグナル伝達経路を介して細胞間結合リモデリングを調節することにより、新たな不整脈のアップストリーム治療薬になると考えられる。(800 字)</p> <p>本論文は、GJ リモデリング発生において、AJ 蛋白である β カテニンの変化が先行することを明らかにし、AJ 蛋白の変化は RES に曝された心筋細胞における GJ の形成と安定化に重要な役割を果たしていること。アンジオテンシン II 受容体阻害剤は介在板リモデリングを調節することにより、致死性不整脈に対する新たなアップストリーム治療薬となり得る可能性を示したものであり、学位論文として価値あるものと認めた。</p>			
備考 審査の要旨は 800 字以内とすること。			