

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 加藤 孝佳

〔題名〕

Correction of impaired calmodulin binding to RyR2 as a novel therapy of lethal arrhythmia in the pressure-overloaded heart failure

(圧負荷心不全心において、リアノジン受容体に対するカルモジュリンの結合親和性低下を改善することは、新しい致死的不整脈の治療となる)

〔要旨〕

背景：カルモジュリン(CaM)は、リアノジン受容体(RyR2)のチャネルの開閉制御において重要な役割を果たしている。

目的：マウスの圧負荷モデルを用いて心不全における筋小胞体からのCa²⁺漏出と不整脈源性について検討する。

方法：12週齢のマウスの大動脈弓部に27G針を用いて弓部に狭窄(TAC)を作成し、術後8週経過したものを不全心として使用した。

結果：TAC術後8週の不全心では、shamに比べ有意に左心室拡大と左室収縮性低下を認めた。両群に2 mg/kg エピネフリンと120 mg/kgカフエインを腹腔内投与し不整脈発生率を評価した。Shamでは心室性不整脈はほとんど観察されなかったが、TACでは心室性不整脈が必発し、心室頻拍や心室細動などの致死的不整脈の発生を認めた。

RyR2に対するCaMの結合性は、単離心筋に蛍光標識した外因性CaMを導入し評価した。CaMのTAC-RyR2への結合性はSham-RyR2に比べ有意に低下し、3アミノ酸を付加しRyR2に対する結合性を高めたCaM(HA-CaM)を用いるとTAC-RyR2でも結合性は保持された。Ca²⁺スパーク、Ca²⁺貯蔵を比較すると、TAC心筋はshamに比べてCa²⁺スパーク頻度は高くCa²⁺貯蔵は低かったが、HA-CaM導入で正常化した。タンパク導入キットでWT-CaM、HA-CaMを細胞内に導入し、ペーシング後の自発性Ca²⁺放出(SCaT)を評価すると、TACではSCaTが増加していたが、HA-CaM投与で正常化した。

結語：Ca²⁺漏出、遅延後脱分極、撃発活動、Ca²⁺スパークなどが上昇し、SCaTが上昇した圧負荷心不全モデル心筋におけるRyR2のチャネル機構異常は、CaMのRyR2への結合性を低下させる。RyR2に対するCaMの結合性を正常化することにより、この異常を整えることができる。

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 1472 号	氏 名	加藤 孝佳
論文審査担当者	主査教授	廣野 公一	
	副査教授	小林 誠	
	副査教授	矢野 雅文	
<p>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。)</p> <p>Correction of impaired calmodulin binding to RyR2 as a novel therapy of lethal arrhythmia in the pressure-overloaded heart failure (圧負荷不全心において、リアノジン受容体に対するカルモジュリンの結合親和性低下を改善することは、新しい致死的不整脈の治療となる)</p> <p>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。)</p> <p>Correction of impaired calmodulin binding to RyR2 as a novel therapy of lethal arrhythmia in the pressure-overloaded heart failure (圧負荷不全心において、リアノジン受容体に対するカルモジュリンの結合親和性低下を改善することは、新しい致死的不整脈の治療となる)</p> <p>掲載雑誌名 Heart Rhythm. 2017 Jan;14(1):120-127.</p> <p>(論文審査の要旨)</p> <p>背景：カルモジュリン(CaM)は、リアノジン受容体(RyR2)のチャネルの開閉制御において重要な役割を果たしている。 目的：マウスの圧負荷モデルを用いて心不全における筋小胞体からのCa²⁺漏出と不整脈源性について検討する。 方法：12週齢のマウスの大動脈弓部に27G針を用いて弓部に狭窄(TAC)を作成し、術後8週経過したものを不全心として使用した。</p> <p>結果：TAC術後8週の不全心では、shamに比べ有意に左心室拡大と左室収縮性低下を認めた。両群に2mg/kg エピネフリンと120mg/kg カフェインを腹腔内投与し不整脈発生率を評価した。Shamでは心室性不整脈はほとんど観察されなかったが、TACでは心室性不整脈が必発し、心室頻拍や心室細動などの致死的不整脈の発生を認めた。 RyR2に対するCaMの結合性は、単離心筋に蛍光標識した外因性CaMを導入し評価した。CaMのTAC-RyR2への結合性はSham-RyR2に比べ有意に低下し、3アミノ酸を付加しRyR2に対する結合性を高めたCaM(HA-CaM)を用いるとTAC-RyR2でも結合性は保持された。Ca²⁺スパーク、Ca²⁺貯蔵を比較すると、TAC心筋はshamに比べてCa²⁺スパーク頻度は高くCa²⁺貯蔵は低かったが、HA-CaM導入で正常化した。タンパク導入キットでWT-CaM、HA-CaMを細胞内に導入し、ペースング後の自発性Ca²⁺放出(SCaT)を評価すると、TACではSCaTが増加していたが、HA-CaM投与で正常化した。</p> <p>結語：圧負荷不全心において、RyR2に対するCaMの結合性が低下することにより、Ca²⁺漏出、遅延後脱分極、撃発活動、Ca²⁺スパークなどが上昇し、不整脈源性をきたす。RyR2に対するCaMの結合性を正常化することにより、この異常を整えることができる。</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			