

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 清水 陽子

〔題名〕

Stabilizing cardiac ryanodine receptor prevents the development of cardiac dysfunction and lethal arrhythmia in Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II δ c transgenic mice

(ダントロレン慢性投与によるリアノジン受容体の安定化は、CaMK II δ c過剰発現マウスでみられる心機能低下を改善し、致死性不整脈の誘発を抑制する)

〔要旨〕

【背景】様々な病的心において、カルシウム(Ca²⁺)/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II (CaMK II)は心筋型リアノジン受容体(RyR2)からの異常なCa²⁺漏出を引き起こすことが知られている。しかしながら、その詳細な機序は解明されていない。

【目的】CaMK II過剰発現(TG)マウスにおいて、心筋細胞内のRyR2からの異常なCa²⁺漏出の有無とその機序、心機能への影響および致死性不整脈の誘発性を評価し、さらにTGマウスに対するRyR2安定化薬であるダントロレン(DAN)の効果について検証すること。

【方法と結果】

TGマウスでは左室拡張末期径の拡大および左室収縮末期径の拡大を伴う左室内径短縮率が低下、すなわち心機能の低下がみられ、RyR2のCaMK IIリン酸化部位であるSer2814とCaMK IIのリン酸化部位のThr287のリン酸化レベルの上昇を伴っていた。TG心筋細胞ではCell shortening(CS)の変化率は低下し、ペーシングに依存しない自発的なCa²⁺トランジェント(sCaTs)の頻度は増加していた。また、内因性のカルモジュリン(CaM)のRyR2への結合能が減少していた。

1ヶ月間のDANの慢性経口投与により、プラセボ投与群と比して心機能は改善していた。DAN慢性投与群のTG心筋細胞ではCSは改善、sCaTsの発生頻度が減少し、RyR2へのCaM結合能が改善していた。一方で、DAN投与によるRyR2およびCaMK IIのCaMK IIリン酸化の程度への影響はなかった。さらに、DAN慢性投与により、非投与群のTGでみられたエピネフリンによる持続性心室頻拍の誘発が抑制された。

【結語】CaMK IIを介した心機能低下や致死性不整脈の病態にはRyR2からのCaM解離が深くその機序に関与している可能性があり、RyR2へのCaM結合能の改善によるRyR2安定化は、心機能低下や致死性不整脈における新たな治療標的となりうる。

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1570号	氏 名	清水 陽子
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	
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。)			
Stabilizing cardiac ryanodine receptor prevents the development of cardiac dysfunction and lethal arrhythmia in Ca ²⁺ /calmodulin-dependent protein kinase II δ transgenic mice (ダントロレン慢性投与によるリアノジン受容体の安定化は、CaMK II δ 過剰発現マウスでみられる心機能低下を改善し、致死性不整脈の誘発を抑制する)			
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。)			
Stabilizing cardiac ryanodine receptor prevents the development of cardiac dysfunction and lethal arrhythmia in Ca ²⁺ /calmodulin-dependent protein kinase II δ transgenic mice (ダントロレン慢性投与によるリアノジン受容体の安定化は、CaMK II δ 過剰発現マウスでみられる心機能低下を改善し、致死性不整脈の誘発を抑制する)			
掲載雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications			
第 卷 第 号 P. ~ (2020年 月 掲載予定)			
(論文審査の要旨)			
<p>背景：カルシウム(Ca²⁺)/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼII(CaMK II)は、病的心で心筋型リアノジン受容体(RyR2)からの異常な Ca²⁺漏出を引き起こすが、その詳細な機序は解明されていない。</p> <p>目的：CaMK II δ 過剰発現(TG)マウスでの心筋細胞内の RyR2 からの異常な Ca²⁺漏出の有無とその機序、心機能への影響と致死性不整脈の誘発性を評価し、さらに RyR2 安定化薬のダントロレン(DAN)の効果を検証した。</p> <p>方法と結果： TG マウスは左室の拡大を伴い左室内径短縮率が低下し、RyR2 と CaMK II の CaMK II リン酸化部位である Ser2814(RyR2)と Thr287(CaMK II)でリン酸化レベルが上昇していた。TG 単離心筋細胞では Cell shortening(CS)の変化率は低下し、ペーシングに非依存性の自発的な Ca²⁺トランジエント(sCaTs)の発生頻度が有意に高かった。また、内因性のカルモジュリン(CaM)の RyR2 への結合能は減少していた。1ヶ月間の DAN の慢性経口投与により、心機能は改善し、CS は改善、sCaTs の発生頻度が減少、RyR2 への CaM 結合能が改善していた。一方で、RyR2-Ser2814 及び CaMK II-Thr287 のリン酸化レベルは変化がなかった。さらに、非投与群の TG でみられたエピネフリンによる持続性心室頻拍の誘発が DAN 投与群で抑制された。</p> <p>結語： CaMK II を介した心機能低下や致死性不整脈の病態には RyR2 からの CaM 解離が深くその機序に関与しており、RyR2 への CaM 結合能の改善による RyR2 安定化は、心機能低下や致死性不整脈に対する新たな治療標的となりうる。</p> <p>本論文は、CaMK II リン酸化により生じる心機能障害/不整脈性に対するダントロレン慢性投与の有用性とその機序を詳細に検討したものであり、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。