

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 中村 吉秀

〔題名〕

Ryanodine receptor-bound calmodulin is essential to protect against catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia

(リアノジン受容体へのカルモジュリンの結合はカテコラミン誘発多形性心室頻拍の抑制に必須である)

〔要旨〕

背景：リアノジン受容体(RyR2)は心筋筋小胞体膜上のCa²⁺放出チャネルであり、カテコラミン誘発多形性心室頻拍(CPVT)の原因としてRyR2のさまざまな部位の点変異が報告されている。これまでCPVTモデルマウス(R2474S/+)を使用し、RyR2内の点突然変異がチャネルを感作し、N terminalおよびcentral domain間の連関障害とそれに続くカルモジュリン(CaM)の解離がチャネルを不安定化し、Ca²⁺漏出を起こすことを報告してきた。

目的：今回我々はRyR2のCaM親和性を高めることでCPVTを遺伝的に抑制できるかの検討を行った。

方法：RyR2のCaM親和性を高めるアミノ酸置換の検討を行い、V3599Kアミノ酸置換が最も親和性が高いことが示された。RyR2のCaM結合部位の単一アミノ酸置換のノックインマウス(V3599K/+)を作成し、それをCPVTモデルノックインマウス(R2474S/+)と交配させダブルヘテロノックインマウス(R2474S/V3599K)を作成した。

結果：CPVTモデルマウスはカテコラミンの腹腔内投与で容易に心室頻拍が誘発されたがR2474S/V3599K ノックインマウスでは完全に抑制された。また単離心筋細胞においてもCPVTモデルマウスで見られるCa²⁺トランジェントやCa²⁺スパークはいずれもR2474S/V3599K ノックインマウスで抑制されており、カテコラミン刺激によるRyR2からのCaMの解離も抑制されていた。その機序として4量体であるRyR2のうちV3599K変異モノマーへのCaMの強い結合がドメイン連関障害を抑え、R2474S変異モノマーからのCaMの解離も抑えることでチャネルが安定化しCa²⁺の漏出が抑制されることを想定している。

結語：RyR2のCaM結合親和性を高めることはCPVTの抑制に必須であると考えられる。

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）

令和2年8月18日

報告番号	甲 第 1588 号	氏 名	中村 吉秀
論文審査担当者	主査教授	濱野 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>Ryanodine receptor-bound calmodulin is essential to protect against catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (リアノジン受容体へのカルモジュリンの結合はカテコラミン誘発多形性心室頻拍の抑制に必須である)</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>Ryanodine receptor-bound calmodulin is essential to protect against catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (リアノジン受容体へのカルモジュリンの結合はカテコラミン誘発多形性心室頻拍の抑制に必須である)</p> <p>掲載雑誌名 JCI insight 第 4 巻 第 11 号 (2019年 6月 掲載)</p> <p>(論文審査の要旨)</p> <p>背景：リアノジン受容体 (RyR2) は心筋筋小胞体膜上の Ca^{2+} 放出チャネルである。これまで CPVT モデルマウスを使用し、RyR2 内の点突然変異がチャネルを感作し、N terminal および central domain 間の連関障害とそれに続くカルモジュリン (CaM) の解離がチャネルを不安定化し Ca^{2+} 漏出を起こすことを報告してきた。</p> <p>目的：今回我々は RyR2 の CaM 親和性を高めることで CPVT を遺伝的に抑制できるかの検討を行った。</p> <p>方法：RyR2 の CaM 親和性を高めるアミノ酸置換の検討を行い、V3599K アミノ酸置換が最も親和性が高いことが示された。RyR2 の CaM 結合部位の単一アミノ酸置換のノックインマウス (V3599K/+) を作成し、それを CPVT モデルマウス (R2474S/+) と交配させダブルヘテロノックインマウス (R2474S/V3599K) を作成した。</p> <p>結果：CPVT モデルマウスはカテコラミンの腹腔内投与で容易に心室頻拍が誘発されたが R2474S/V3599K ノックインマウスでは完全に抑制された。また単離心筋細胞においても CPVT モデルマウスでみられる Ca^{2+} トランジェントや Ca^{2+} スパークはいずれも R2474S/V3599K ノックインマウスで抑制されており、カテコラミン刺激による RyR2 からの CaM の解離も抑制されていた。その機序として 4 量体である RyR2 のうち V3599K 変異モノマーへの CaM の強い結合がドメイン連関障害を抑え、R2474S 変異モノマーからの CaM の解離も抑えることでチャネルが安定化し Ca^{2+} の漏出が抑制されることを想定している。</p> <p>結語：RyR2 の CaM 結合親和性を高めることは CPVT の抑制に必須である。</p> <p>本論文は RyR2 の CaM 親和性を高めることで CPVT を抑制できる可能性について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。 (797 字)</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			