

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 河野 通暁

〔題名〕

Enhancing calmodulin binding to cardiac ryanodine receptor completely inhibits pressure-overload induced hypertrophic signaling

(心臓型リアノジンレセプターとカルモジュリンの結合強化は圧負荷による心肥大シグナルを完全に抑制する)

〔要旨〕

【背景】心肥大は、心血管疾患患者において、予後不良因子として知られている。我々は RyR2 の N 末端ドメイン (1- 600 アミノ酸) と中央ドメイン (2000- 2500 アミノ酸) 間のドメイン間連関障害が、RyR2 を介した Ca^{2+} 漏出を引き起こし、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍 (CPVT) や心不全を誘発することを報告した。また、RyR2 の CaM 結合部位を遺伝的に変異させ (W3587A / L3591D / F3603A) CaM の RyR2 への結合を不可能にしたマウスにおいて、実際に重度の心肥大と早期死亡をもたらすことが報告されている。一方、近年我々は、RyR2 に対する CaM の結合親和性を高めるために、ヘテロ接合 RyR2^{V3599K/+} マウスモデルを作成し、単一アミノ酸置換による RyR2 への CaM 結合親和性の遺伝的増強により、CPVT 関連不整脈発生を抑制することを示した。

【目的】今回、我々はホモ接合型 RyR2^{V3599K/V3599K} マウスを作成し、圧負荷心不全モデルにおける CaM-RyR2 複合体の役割を調べた。

【方法】RyR2 の CaM 結合部位の単一アミノ酸置換のホモ接合型ノックインマウス (V3599K/V3599K) を用いて横行大動脈縮窄 (TAC) による圧負荷心不全モデルを作成した。心機能評価、左室圧測定を実施し、また、単離心筋細胞を用いて Ca^{2+} ハンドリングの評価、RyR2-CaM 結合性の評価、および心肥大のシグナルの評価を行った。

【結果】野生型 (WT) -TAC 群では、sham 群に比べ有意に左心室拡大と左室収縮性低下を認めた。RyR2^{V3599K/V3599K} ノックインマウスでは左室リモデリングは抑制され、収縮性も保たれ生存曲線も改善した。また単離心筋細胞において WT-TAC モデルマウスで見られる Ca^{2+} ハンドリング異常は RyR2^{V3599K/V3599K} ノックインマウスで抑制されており、WT-TAC で低下していた RyR2 に対する CaM の結合性も RyR2^{V3599K/V3599K} ノックインマウスで改善した。また、TAC 術後もしくは急性圧負荷後に WT マウスで増加が見られた心肥大のシグナルは、RyR2^{V3599K/V3599K} ノックインマウスで抑制された。

【結語】遺伝的に RyR2 からの CaM 解離を抑制することで、 Ca^{2+} 漏出を防ぎ、それにより心肥大への進展が抑制され、予後を改善することが示された。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、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

令和 3年 2月 16日

報告番号	甲 第 1595 号	氏 名	河野 通暁
論文審査担当者	主査教授	濱野 公一	
	副査教授	朝霧 成寿	
	副査教授	矢野 雅文	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Enhancing calmodulin binding to cardiac ryanodine receptor completely inhibits pressure-overload induced hypertrophic signaling (心臓型リアノジンレセプターとカルモジュリンの結合強化は圧負荷による心肥大シグナルを完全に抑制する)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Enhancing calmodulin binding to cardiac ryanodine receptor completely inhibits pressure-overload induced hypertrophic signaling (心臓型リアノジンレセプターとカルモジュリンの結合強化は圧負荷による心肥大シグナルを完全に抑制する)			
掲載雑誌名 Communications Biology 3, 714 (2020)			
(論文審査の要旨)			
【背景】心肥大は、心血管疾患患者において、予後不良因子として知られている。我々は RyR2 の N 末端ドメイン (1- 600 アミノ酸) と中央ドメイン (2000- 2500 アミノ酸) 間のドメイン間連関障害が、RyR2 を介した Ca ²⁺ 漏出を引き起こし、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍 (CPVT) や心不全を誘発することを報告した。また、RyR2 の CaM 結合部位を遺伝的に変異させ (W3587A / L3591D / F3603A) CaM の RyR2 への結合を不可能にしたマウスにおいて、実際に重度の心肥大と早期死亡をもたらすことが報告されている。一方、近年我々は、RyR2 に対する CaM の結合親和性を高めるために、ヘテロ接合 RyR2 V3599K / +マウスモデルを作成し、単一アミノ酸置換による RyR2 への CaM 結合親和性の遺伝的増強により、CPVT 関連不整脈発生を抑制することを示した。			
【目的】今回、我々はホモ接合型 RyR2 V3599K / V3599K マウスを作成し、圧負荷心不全モデルにおける CaM-RyR2 複合体の役割を調べた。			
【方法】RyR2 の CaM 結合部位の単一アミノ酸置換のホモ接合型ノックインマウス (V3599K/V3599K) を用いて横行大動脈縮窄 (TAC) による圧負荷心不全モデルを作成した。心機能評価、左室圧測定を実施し、また、単離心筋細胞を用いて Ca ²⁺ ハンドリングの評価、RyR2-CaM 結合性の評価、および心肥大のシグナルの評価を行った。			
【結果】野生型 (WT) -TAC 群では、sham 群に比べ有意に左心室拡大と左室収縮性低下を認めた。RyR2 V3599K/V3599K ノックインマウスでは左室リモデリングは抑制され、収縮性も保たれ生存曲線も改善した。また単離心筋細胞において WT-TAC モデルマウスで見られる Ca ²⁺ ハンドリング異常は RyR2 V3599K/V3599K ノックインマウスで抑制されており、WT-TAC で低下していた RyR2 に対する CaM の結合性も RyR2 V3599K/V3599K ノックインマウスで改善した。また、TAC 術後もしくは急性圧負荷後に WT マウスで増加が見られた心肥大のシグナルは、RyR2 V3599K/V3599K ノックインマウスで抑制された。			
【結語】遺伝的に RyR2 からの CaM 解離を抑制することで、Ca ²⁺ 漏出を防ぎ、それにより心肥大への進展が抑制され、予後を改善することが示された。(790 字)			
本論文は遺伝的に RyR2 からの CaM 解離を抑制することで、Ca ²⁺ 漏出を防ぎ、それにより心肥大への進展が抑制され、予後を改善することを詳細に検討し示したものであり、学位論文として価値あるものと認めた。			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。