

審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1245 号	氏名	小佐々 優子
審査担当者	主査	田中 永一郎	(印)
	副主査	西 昭徳	(印)
	副主査	須田 憲治	(印)
主論文題目： HCN4 pacemaker channels attenuate the parasympathetic response and stabilize the spontaneous firing of the sinoatrial node (ペースメーカーチャネル HCN4 は洞房結節の副交感神経応答を減弱し自動能を安定させる)			

審査結果の要旨 (意見)

本研究は、先天性洞不全症候群の原因分子である過分極誘発陽イオンチャネル(HCN4)の発現量を調節可能な遺伝子改変マウスを用いて、洞房結節の自律神経応答における HCN4 の役割を検討したものである。HCN4 過剰発現マウスは自由行動下心電図で心拍数変動が減少していた。HCN4 発現抑制マウスは洞性徐脈を呈し、右頸部迷走神経刺激により洞停止した。HCN4 過剰発現マウスではアセチルコリン(ACh)による発火頻度抑制が起こりにくく、HCN4 発現抑制マウスでは ACh による発火頻度抑制が促進されていた。この差はβアドレナリン作働薬存在下で増強された。本論文は、HCN4 が洞房結節における副交感神経応答を減弱させ、自発発火を安定させる機能があること、さらに交感神経刺激によりこの機能は増大することを明らかにした価値ある論文である。以上から、この論文は学位論文として適当と認められる。

論文要旨

洞房結節の自動能は交感神経系と副交感神経系によって、精密に制御されている。ペースメーカーチャネルの別名をもつ過分極誘発陽イオンチャネル(HCN4)は、先天性洞不全症候群の原因分子としてよく知られている。一方で HCN4 の遺伝子変異は洞房結節の交感神経応答に影響を与えないと報告されており、その機能は不明な点が多い。そこで我々は、HCN4 発現量を 0~3 倍まで調節できる遺伝子改変マウスを作成し、洞房結節の自律神経応答における HCN4 の役割について解析した。

HCN4 過剰発現マウスは、自由行動下心電図で頻脈を呈さなかったが、心拍数変動が減少していた。HCN4 発現抑制マウスは洞性徐脈を呈し、右頸部迷走神経の迷走神経刺激により完全に洞停止した。次に洞房結節単離細胞の自発活動電位を記録し、アセチルコリン(ACh)に対する反応を比較した。HCN4 過剰発現マウスでは、ACh に対する反応が減弱し、HCN4 発現抑制マウスでは増大していた。この応答の差はβアドレナリン刺激薬存在下で増強されることが明らかになった。

以上より、HCN4 は洞房結節における副交感神経応答を減弱させ自発発火を安定させる機能をもつこと、更に、その機能は交感神経刺激により増大することが判明した。