

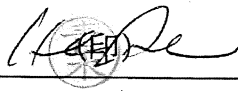


審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1189 号	氏名	大下 健 輔
審査担当者	主 査	田中 永一郎	(印) 
	副主査	福月 義弘	(印) 
	副主査	青木 浩樹	
主論文題目： Ectopic automaticity induced in ventricular myocytes by transgenic overexpression of HCN2 (ペースメーカーチャンネル HCN2 過剰発現により心室筋に誘発された異所性自動能)			

審査結果の要旨 (意見)

過分極誘発陽イオンチャンネル(HCN)は心臓の刺激伝導系に多く発現しており、自発活動電位の発火頻度を調節していることからペースメーカーチャンネルとも呼ばれている。心肥大や心不全と言った病態では、HCN2 が心室筋にも発現する事が報告され、心室性不整脈の原因として注目されている。本研究は HCN2 を心臓特異的に過剰発現した遺伝子改変マウス(HCN2-Tg)を用いて、その催不整脈性について検討したものである。HCN2-Tg は心電図上、 β アドレナリン受容体刺激下で促進固有心室調律を認めた。HCN2-Tg 単離心室筋は、 β アドレナリン受容体刺激時に脱分極を認め、緩徐脱分極相を伴う異常自動能が誘発された。さらに、HCN2-Tg 心室筋の後期再分極相は野生型マウスに比し延長した。以上から、HCN2 発現は心室筋に催不整脈性を与えることを明らかにした。今後 HCN チャンネルが不整脈治療のターゲットとなる可能性を持ち、臨床的にも意義深い。本研究は、学位論文としてふさわしいと判断する。

論文要旨

過分極誘発陽イオンチャンネル(HCN1~4)は正常な心臓では刺激伝導系にのみ存在する。しかし心肥大、心不全では心室筋での HCN2 発現が上昇し、不整脈の原因となる可能性が示唆されている。そこで我々は心臓特異的に HCN2 を過剰発現した遺伝子改変マウス(HCN2-Tg)を作成し、催不整脈性の有無を検証した。HCN2-Tg の心室筋を酵素処理により単離し、パッチクランプ法を用いて機能解析を実施した。生理的条件下では HCN2-Tg 心室筋に異常自動能は認めなかった。しかし β アドレナリン受容体を刺激したところ、全ての HCN2-Tg 心室筋で静止電位の脱分極を認め、76%の細胞に異常自動能が出現した。自動能が発生しなかった細胞でも、野生型マウス心室筋の活動電位と比較して、後期再分極相の有意な延長を認めた。さらに HCN2 を CHO 細胞に発現させ、HCN2-Tg 心室筋の活動電位波形を用いて活動電位クランプ法を行ったところ、活動電位の全ての相で HCN2 のテール電流が流れる事が示された。すなわち HCN2 は活動電位の再分極相においても活性化され続け、心室筋の再分極予備能を減少させ、催不整脈性に寄与することが判明した。