

(様式 17)

## 学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称      博士 (医 学)      氏 名 水上 和也

主査 教授 三輪 聡一  
審査担当者 副査 教授 丸藤 哲  
副査 教授 筒井 裕之  
副査 教授 大場 雄介

### 学位論文題名

Small conductance  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^+$  current is upregulated via the phosphorylation of  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase II in cardiac hypertrophy  
(カルシウム/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II 活性化による肥大心の SK チャネル調節機序の検討)

申請者は、肥大心ラット、対照ラットに SK チャネル阻害薬、CaMKII 阻害薬を投与し、① 肥大心では SK チャネル電流が増加していること、② 肥大心では CaMKII による SK チャネル電流の調節が行われていること、③ 正常心では高カルシウム濃度下でも十分な SK チャネル電流の活性化がみられないこと、④ 肥大心では SK チャネル電流活性化により活動電位持続時間が短縮していること、⑤ 肥大心では SK2 蛋白が増加していること、⑥ 肥大心では CaMKII 活性が亢進していること、を明らかにした。以上より、肥大心では SK チャネル電流は増加していること、CaMKII 活性機序にて調節されることが明らかとなり、SK チャネルは肥大心における今後の新規治療対象となり得ることを示唆する重要な研究と考えられた。

以上の研究結果について、主査および副査の教授より、① SK チャネルの心臓での研究状況について、② SK チャネル活性化機序の更なる解明について、③ 肥大心、正常心での活動電位持続時間の違い及び活動電位持続時間の短縮、延長の病的意義について、④ CaMKII 活性が SK2 蛋白発現の増加を示す実験について、⑤ SK2 蛋白発現増加部位の実験について、⑥ 今回の研究に至った背景について、⑦ CaMKII 活性を抑えることで、活動電位持続時間が変化するのか、⑧ 本研究の設定カルシウム濃度は適正であったのか、⑨ KN93 の投与量やカルシウム濃度など実験状況は適正であったのか、⑩ 今回の結果は SK チャネル蛋白の増加が重要なのか、それともカルシウム増加からの SK チャネル活性化が重要であるのか、⑩ SK チャネルについて脳での研究状況はどうなっているのかなどの質問を受けた。申請者はそれぞれの質問に対して自己の実験データや文献的考察に基づいて、概ね適切に返答した。

審査員一同は、これらの結果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。