(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 天満 太郎

	主査	教授	大場	雄介
審査担当者	副査	教授	佐邊	壽孝
	副査	教授	豊嶋	崇徳
	副査	教授	野口	昌幸

学位論文題名

肥大心の心筋虚血における催不整脈機序の解明

カルシウムカルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ II を介した
スモールコンダクタンスカルシウム感受性カリウムチャンネル活性化の役割

(Ischemia-Induced Small-Conductance Calcium-Activated Potassium Channel Activation Deteriorates
Ventricular Arrhythmias in Cardiac Hypertrophy through the CaMKII-Dependent Pathway)

申請者は、ラットの急性虚血心を用いて、①急性虚血時の活動電位時間 (action potential duration: APD) 短縮が肥大心でより早期から出現し催不整脈をもたらしていた事、②正常心と肥大心における虚血性 APD 短縮の差異には small-conductance calcium-activated potassium (SK) チャンネル開口の違いが関与し、この違いには Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) 活性化が関わっている事を証明した。さらに、③SK2 チャンネル-リン酸化 CaMKII 複合体が存在することを明らかにした。

以上の研究結果について、主査および副査より、本実験で肥大心モデルとして使用した spontaneously hypertensive rats (SHR) と正常心モデルとして使用した Wistar-Kyoto rats (WKY) との遺伝的背景の妥当性、本研究を心肥大に一般化して論じる際の妥当性と限界、急性虚血時のタンパク質発現に関して、内部標準として用いた glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) の妥当性、リン酸化 CaMKII の評価方法の妥当性、SK2-リン酸化 CaMKII 複合体の免疫沈降法以外の方法での評価、細胞膜分画実験における SK2 チャンネル以外のタンパク質評価、SK チャンネル阻害薬であるアパミンによる他チャンネルへの影響などの質問があった。申請者は、それぞれの質問に対して自己の実験データや過去の報告に基づいて、概ね適切に返答した。また、今後の課題に関しても真摯に受け止めていた。

本論文は SK チャンネルの制御が特に肥大心における急性心筋虚血時の心室不整脈に対する新たな治療戦略に発展する可能性を示すものである。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、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であると判定した。