

論文審査の要旨（甲）

申請者領域・氏名	循環病態科学領域 循環病態内科学教育研究分野 氏名 村上 和男
指導教授氏名	奥村 謙
論文審査担当者	主 査 上野 伸哉 副 査 伊東 健、 村上 学
<p>（論文題目） Role of protein kinase C in acetylcholine-induced Ca^{2+} influx under enhanced phospholipase C-$\delta 1$</p> <p>（ホスホリパーゼ C-$\delta 1$ 活性亢進下でのアセチルコリン誘発性カルシウム流入におけるプロテインキナーゼ C の役割）</p>	
<p>（論文審査の要旨）</p> <p>【目的】冠攣縮性狭心症において PLC 活性亢進、特に PLC-$\delta 1$ が、攣縮病態に関与している。PLC 活性化の細胞内経路下流には PKC が存在し、血管収縮維持機構に関わるが、収縮に関わる細胞内 Ca^{2+} イオン流入との関係性はいまだ不明である。本論文において PLC-$\delta 1$ 過剰発現下においてアセチルコリン誘発性カルシウム流入調節に関わる PKC の役割を Human embryonic kidney-293 (HEK-293) 細胞を用いて検討した。</p> <p>【方法】HEK-293 細胞に PLC-$\delta 1$ とムスカリン M3 受容体を強制発現させ、アセチルコリン誘発性細胞内 Ca^{2+} イオン濃度変化は、Fura-2 システムにより測定した。PKC 活性化には TPA 投与、不活性化には AKAP5 siRNA システムを用いた。</p> <p>【結果】アセチルコリン投与により細胞内 Ca^{2+} イオンの上昇が見られ、PLC-$\delta 1$ 過剰発現により有意な Ca^{2+} イオン上昇の増加が見られた。この条件下でさらに PKC 活性化によりアセチルコリンによる Ca^{2+} イオン上昇は阻害され、PKC 不活性化によりアセチルコリンによる Ca^{2+} イオン上昇は促進された。これら PKC 制御を介した Ca^{2+} イオン変化は電位依存性カルシウムチャネルブロッカー存在下でも変化がなかった。</p> <p>【考察】PLC-$\delta 1$ 活性化は IP_3 を介して細胞内小胞からのカルシウム動員により細胞内 Ca^{2+} イオン上昇をひき起こす。一方で PLC 活性化は同時に PKC の活性化させ、今回の結果からは、ネガティブフィードバックとして Ca^{2+} イオン上昇を抑制する可能性が考えられた。PKC 活性化から Ca^{2+} イオン上昇の抑制機構として、PKC 活性化が非選択的陽イオンチャネル classical transient receptor potential canonical (TRPC) を阻害し、Ca^{2+} イオン流入を抑制する経路が示唆された。</p> <p>本論文は、PKC シグナル経路が、攣縮病態の Ca^{2+} イオン流入を阻害する可能性をしめし、攣縮病態機構の新機構を示すものであり、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌名	弘前医学に受理（平成 26 年 12 月）