

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	病態制御科学領域・機能制御薬理学教育研究分野 氏名 韓 沖
<p>(論文題目)</p> <p>Modified sympathetic nerve regulation in AKAP5-null mice</p> <p>(AKAP5-欠損マウスにおける交感神経の調節)</p>	
<p>人体は様々な神経系で成り立っている。骨格筋を動かすための運動神経、感覚を伝えるための知覚神経系、さらに不随意で活動する自律神経系などである。自律神経は交感神経と副交感神経が主なものである。交感神経系は“闘争、あるいは逃避（キャノン）”の神経系と呼ばれ、哺乳類の生存にとって、必須の神経系と考えられている。交感神経トーン亢進時の心臓における効果器であるβアドレナリン受容体（主に$\beta 1$）や細胞内シグナル伝達系（cAMP増加に伴う標的タンパクのリン酸化）は、医学の歴史において主要なテーマであり続けて来た。この刺激伝達系は、オイラーによる交感神経伝達物質の同定や、ブラックによるβブロッカーの開発、レフコビッツ、コビルカらによるβ受容体研究などを列記するまでもなく、極めて重要である。臨床的にも、βブロッカーは慢性心不全に対するスタンダードな治療法である。慢性心不全において、長期間、交感神経トーン亢進することが知られている。交感神経亢進により過剰なカテコールアミンが分泌され、心筋に負荷がかかり、細胞肥大などを来し、心不全をさらに憎悪させるとの主張がされている。したがって、交感神経のトーン亢進時における細胞内情報伝達の解明は、心不全治療を考える上で重要である。交感神経のβアドレナリン受容体の細胞内情報伝達の中で最も重要なものとして、protein kinase A (PKA) による標的タンパクのリン酸がある。AKAP5はPKAの足場タンパクで、電位依存性カルシウムチャンネル、リアノジン受容体2、ホスホランバンと他の分子などを繫留されたA-キナーゼでリン酸化する。申請者はAKAP5-欠損マウスを用い、心調律におけるAKAPの重要性を検討した。</p> <p>AKAP5-欠損マウスにおける遺伝子発現を検討したところ、交感神経アドレナリン受容体($\beta 1$、$\beta 2$)、副交感神経ムスカリン受容体(M2)、CREB1など、自律神経系の細胞内情報伝達に重要と考えられている遺伝子群の発現に異常は認められなかった。また、心筋組織(HE染色)において、異常を認めなかった。細胞肥大の有無を</p>	

調べるcross sectional area測定においても、異常を認めなかった。心電図を測定したところ、基礎状態においては、AKAP-5欠損マウスは心電図波形や心拍数に異常を示さなかった。しかし、AKAP-5欠損マウスは心電図測定において、イソプロテレノール（4 μ g/kg）に対する心拍増加反応が有意に低下していた（33.6%低下）。一方、 β 遮断薬であるプロプラノロールに対する反応性には異常を認めなかった。したがって、AKAP-5欠損マウスにおける交感神経系の異常は部分的なものと考えられる。基礎状態の心電図において、心拍数が低下していなかったことも、AKAP-5欠損マウスにおける交感神経トーンスの異常が限定的なものであることを示唆する。心電図の連続測定における心拍変動解析では、AKAP-5欠損マウスはRR間隔変動幅が大きくなり、低周波成分（LF）の低下（37.5%）を示した。上記イソプロテレノールに対する心拍増加反応の低下、および周波数解析における低周波成分低下は、AKAP-5欠損マウスにおける交感神経トーンスの低下を強く示唆する。さらに単離心房筋の収縮反応を精査したところ、AKAP-5欠損マウスの心房は高濃度のイソプロテレノール（10、30、100nM）に対し、有意な収縮力増強反応の低下を示した。

以上の結果より、AKAP-5 が交感神経制御機構の維持に関与することが明らかとなった。

- ※1 乙の場合、○○領域○○教育研究分野にかえて、所属の○○講座を記入すること。
- ※2 論文題目が英文の場合は（ ）内に和訳を付記すること。