

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 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
指導教授氏名	村上 学
論文審査担当者	主 査 廣田 和美 副 査 新岡 丈典 副 査 横山 良仁
(論文題目) Modified sympathetic nerve regulation in AKAP5-null mice (AKAP5-欠損マウスにおける交感神経の調節)	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>心臓交感神経のトーンス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が、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化がある。AKAP5 は PKA をはじめ、電位依存性カルシウムチャンネル、リアノジン受容体 2、ホスホラバン等のアンカーとして酵素タンパク複合体を形成し、PKA によるリン酸化の足場として機能する。このため、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が、交感神経系のβアドレナリン受容体(β1、β2)、副交感神経系のムスカリン受容体(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は、異常を認められなかった。また、心筋組織(HE 染色)に関して、細胞肥大の有無を調べる cross sectional area 測定でも異常を認めなかった。AKAP5 欠損マウスは、基礎状態においては心電図波形や心拍数に異常を示さなかったが、イソプロテレノール(4μg/kg ip)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。従って、AKAP5 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、AKAP5 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、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 LF 低下は、AKAP5 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、AKAP5 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。</p> <p>以上の結果より、AKAP5 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。</p> <p>本研究は、心調律における AKAP5 の重要性を示した研究であり、新しい知見を含んでおり、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Biochemical and Biophysical Research Communications 2016; 469: 897-902.