

氏 名	姫 野 友 紀 子
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3230 号
学位授与の日付	平 成 20 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 生 理 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Ionic mechanisms underlying the positive chronotropy induced by β 1-adrenergic stimulation in guinea-pig sinoatrial node cells: a simulation study (モルモット洞房結節細胞における β 1 アドレナリン刺激による陽性変時作用のイオン機序について：シミュレーション研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 大 森 治 紀 教 授 福 田 和 彦 教 授 成 宮 周

論 文 内 容 の 要 旨

心臓洞房結節ペースメーカー細胞の交感神経刺激は、体に必要な血液を供給するために心拍数を上昇させるのに必要な機序である。交感神経末端から放出されるノルアドレナリンは洞房結節ペースメーカー細胞膜上にある β 1 アドレナリン受容体に結合し、細胞内シグナル伝達を引き起こし種々のイオンチャネルや輸送体、細胞内 Ca^{2+} 制御タンパクを修飾する。本論文では β 1 アドレナリン受容体刺激により修飾を受ける標的タンパクの単独、あるいは総体としての陽性変時作用への寄与を定量的に検証した。さらに、モルモットペースメーカー細胞では、ペースメーカー電位の発生に重要な遅延整流性 K^{+} 電流は従来ウサギペースメーカー細胞で研究されていた速い成分 (I_{Kr}) ではなく遅い成分 (I_{Ks}) が大きく、しかもこの電流成分が β 1 アドレナリン受容体刺激による制御を受けることが知られている。そこで今回新たに β 1 アドレナリンシグナル伝達を組み込んだモルモットペースメーカー細胞数理モデルを作成し、ペースメーカーメカニズムにおける種差を検討した。新規にモデル化されたそれぞれの電流系 (L 型 Ca^{2+} チャネル: I_{CaL} 、持続性内向き電流: I_{st} 、非選択性過分極誘発内向き電流: I_{ha} 、 I_{Ks} 等) は主にモルモットにおける正常時と β 1 アドレナリン受容体刺激時の挙動をよく再現した。また、それらすべての電流系の活性と細胞内イオン濃度変化を含めたシステムとして得られる全細胞モデルでの電流 - 電圧関係と β 1 アドレナリン受容体刺激時の正の変時効果も、モルモットペースメーカー細胞で得られた実験結果とよく一致した。本モデルを用いて β 1 アドレナリン刺激前後に記録された拡張期におけるそれぞれのイオン電流の大きさを比較することにより、 I_{CaL} の閾膜電位の低下と、 I_{st} と I_{ha} の活性化による拡張期緩徐脱分極の傾きの増大がペースメーカー細胞発火頻度上昇に重要であることが明らかになった。なお、 I_{st} と I_{ha} の寄与は同程度 (1/1.19) であった。リード・ポテンシャル解析の結果、 I_{Ks} の脱活性化は拡張期緩徐脱分極の主要な機序である K^{+} コンダクタンスの時間依存性の減少にほとんど関与せず、 I_{Ks} が無視できるほど小さいウサギのペースメーカー細胞で見られるような I_{Kr} の代替として拡張期緩徐脱分極を担う可能性は否定された。これは、活動電位中に I_{Ks} が十分に活性化されないためであった。以上のシミュレーションによる解析の結果、拡張期緩徐脱分極の主なメカニズムはモルモットペースメーカー細胞においても従来ウサギで知られていたように I_{Kr} の時間依存性脱活性化によるものであると結論付けられた。また、本モデルを用いた種々の相互作用のシステムバイオロジ的な解析により、 β 1 アドレナリン受容体刺激による正の変時作用は I 及び I_{ha} の増大によってもたらされたものであり、これまで主たる要因であると考えられてきた I_{CaL} 電流の増大及び膜電位依存性活性化の変化の陽性変時作用への寄与は比較的小さいということが明らかとなった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

心臓洞房結節ペースメーカー細胞の活動電位自発発火頻度は交感神経刺激で上昇する (陽性変時作用)。本研究ではモルモット洞房結節細胞モデルを新たに開発し、これに β 1 アドレナリン受容体シグナル伝達機序を加えた。種々のイオンチャネ

ルやイオン輸送体のリン酸化による機能修飾をモデル化し、個々のイオンチャネルの陽性変時作用への寄与を定量的に検証した。新規にモデル化された L 型 Ca^{2+} 電流： I_{CaL} 、持続性内向き電流： I_{st} 、非選択性過分極誘発内向き電流： I_{ha} 、遅延整流 K^{+} 電流の遅い成分： I_{Ks} は非刺激時と β 刺激時の実験結果をよく再現した。これらの電流モデルで構成された洞房結節細胞モデルは実験で記録されている自発活動電位と、 β 刺激による正の変時作用を良く再現した。各時相における瞬時膜平衡電位の変化を解析した結果、自発活動電位発生のための拡張期緩徐脱分極は、他の動物と同様に遅延整流 K^{+} 電流の遅い成分： I_{Kr} の活動電位再分極による脱活性化が主な原因であることが示された。イオンチャネルとトランスポータの寄与を解析した結果、 β 刺激による正の変時作用は主に I_{st} 及び I_{ha} の増大によってもたらされたものであり、これまで主たる要因であると考えられてきた I_{CaL} 電流修飾の陽性変時作用への寄与は小さいと結論された。

以上の研究成果は心拍の自律神経性調節機序を明らかにしたもので、心臓の生理学に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の博士論文として価値あるものである。

なお、本学位授与申請者は平成 20 年 2 月 25 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。