

京都大学	博士（医学）	氏 名	栞原 佳宏
論文題目	Increased expression of HCN channels in the ventricular myocardium contributes to enhanced arrhythmicity in mouse failing hearts (心不全に伴う不整脈発生における心室筋HCNチャネル発現亢進の意義)		
(論文内容の要旨)			
慢性心不全は未だ死亡率の高い重篤な症候群であり、その病態解明に基づく新規治療標的の同定が望まれる。慢性心不全の死亡原因の約 50%を占めるとされる突然死は、その多くが心室頻拍・細動によるとされるが、これら致死性不整脈に対する有効な薬物療法は限られている。Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide-gated Channel (HCN channel)は、I_fあるいはI_hと呼ばれる電流を担うイオンチャネルであり、HCN1-4 までの 4 つのサブタイプがヒトを含めた哺乳動物において同定されている。HCNチャネルは、正常の心臓では洞結節などの刺激伝導系に発現し、特に洞結節におけるペースメーカー電流の形成に重要な役割を果たすが、一方で、病的心では心室筋で発現が亢進することが知られている。 本研究では、HCNチャネルの心不全における致死性不整脈発生への関与と、その治療標的としての意義の解明を行った。心機能低下と心室性不整脈による突然死をきたすマウスモデルである優性抑制変異型neuron-restrictive silencer factor (NRSF)心筋特異的過剰発現マウス(dnNRSF-Tg)の心室筋において、HCNチャネル発現およびI_f電流が亢進していることを確認し、このマウスにHCNチャネル阻害薬であるivabradine (iva)を投与した。dnNRSF-Tgの心拍数は有意に低下させない濃度でのiva投与において、対照群に比し、dnNRSF-Tgの死亡率が有意に改善した。iva投与群と対照群では心機能や心形態に有意な差は見られなかったが、心室頻拍の発生が有意に減少していた。右室からの電気刺激による不整脈誘発試験ではiva投与群と対照群では差を認めず、不整脈の維持に関わるリエントリー基質には差がないことが示唆されたことから、ivaはdnNRSF-Tg心室筋における不整脈発生のトリガーを抑制するものと考えられた。実際、HCNチャネル活性を亢進させるイソプロテレノール刺激により、dnNRSF-Tgの心室筋では野生型マウスの心室筋と異なり異常な自発性活動電位を認めたが、ivaはその発生を有意に抑制した。次に、心室筋におけるHCNの発現亢進が不整脈発生に十分であることを確認するために、心筋においてHCN2 を過剰発現するマウス(HCN2-Tg)を作製した。HCN2-Tgの心室筋では、野生型マウスの心室筋ではほとんど認められないI_f電流の存在が確認された。HCN2-Tgは通常の飼育条件下では心臓の機能や形態に明らかな異常は示さないが、イソプロテレノール刺激下では、野生型マウスと比較して、有意に心室性期外収縮や心室性頻拍を多く認めた。野生型マウスの心室筋細胞と異なり、HCN2-Tgの心室筋細胞はイソプロテレノール刺激により自発性活動電位が認められたが、この自発性活動電位はivaにより抑制された。これらことから、心室筋におけるHCNチャネルの過剰発現は、アドレナリンβ受容体刺激下における心室性不整脈発生に関与することが示された。 本研究により、慢性心不全での致死性不整脈発生における HCN チャネル発現亢進の関与が示唆され、HCN チャネルが心不全に伴う突然死予防の新規治療標的となる可能性が示唆された。			

(論文審査の結果の要旨)
慢性心不全の死亡原因の約半数は致死性不整脈による突然死とされる。本研究では、心室筋でのHyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide-gated (HCN)チャネル発現亢進の心不全に伴う不整脈発生への関与と、治療標的としての意義が検討された。心機能低下と心室性不整脈による突然死をきたす優性抑制変異型neuron-restrictive silencer factor 心筋特異的過剰発現マウス(dnNRSF-Tg)の心室ではHCNチャネル(HCN2 および 4)発現および当該チャネルが担うI _f 電流が亢進しており、HCNチャネル阻害薬ivabradine投与は心室性頻拍を減少させ、死亡率を改善した。HCNチャネル活性を亢進させるイソプロテレノール刺激により、dnNRSF-Tgの心室筋は野生型マウスと異なり異常な自発性活動電位を示し、ivabradineはそれを抑制した。心筋にてHCN2 を過剰発現するマウス(HCN2-Tg)では、イソプロテレノール刺激にて、野生型マウスに比し有意に多く心室性期外収縮や心室性頻拍を認めた。HCN2-Tgの心室筋細胞ではイソプロテレノール刺激による自発性活動電位が認められ、それはivabradineにより抑制された。
以上の研究は、慢性心不全における不整脈発生の分子機序の解明に貢献し、心臓病の治療法開発に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものとみとめる。
なお、本学位授与申請者は、平成25年9月24日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格とみとめられたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降