Title	Altered Action Potential Dynamics in Electrically Remodeled Canine Atria; Evidence for Altered Intracellular Ca ²⁺ Handling
Sub Title	電氣的リモデリングを生じたイヌ心房筋にみられる非定常状態における活動電位の電気生理学的特性の変化には細胞内カルシウム制御機構の異常が関与する
Author	星山, 行基
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.2 (2007. 6) ,p.9-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070602-0009

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Altered Action Potential Dynamics in Electrically Remodeled Canine Atria; Evidence for Altered Intracellular Ca^{2+} Handling

(電气的リモデリングを生じたイヌ心房筋にみられる非定常状態における活動電位の電気生理学的特性の変化には細胞内カルシウム制御機構の異常が関与する)

星山 行基

内容の要旨

論文審査の要旨

(背景)

高頻度電気刺激によって生じる電気生理学的な不安定性はこれまで細胞膜のイオンチャネルの変化によるものとされてきた。カルシウム制御機構の異常も活動電位の動的変化の異常に関与し、不整脈を発生・持続させやすくする可能性がある。(方法) 正常犬および左心耳にペースメーカーを縫着し6~8週間400bpmで高頻度刺激を行って作成したリモデリング犬を各6頭ずつ使用した。ペントバルビタールナトリウムによる静脈麻酔後に心臓を摘出し、直ちにTyrode液に浸し主に右心耳の櫛状筋を切除して実験用に供した。最初に正常心筋とリモデリング心筋の両者においてフィールド電気刺激を行いつつ、特に刺激周期が突然変化する前後の変化に注目しつつ活動電位と筋の収力(twitch force; TF)を計測した。次に細胞内カルシウム制御機構に影響を与えると推測される薬剤(リアノジン、イソプロテノール、シクロピアゾン酸)を投与した際の上記の変化について計測を行った。リモデリング心筋においても同様の実験を行い正常心筋と比較した。更に細胞内カルシウム制御機構に関与する蛋白質の定量をウエスタンブロット法により行い、正常心筋とリモデリング心筋とで比較した。(結果) 刺激周期を突然延長させると直後の第1拍目ではTFと活動電位持続時間(APD)が共に増大し、第2拍目以降は共に漸減していく現象がみられた。刺激周期を突然短縮させた場合は反対に第1拍目でTFとAPDは共に減少し、第2拍目以降は漸増していく現象がみられた。刺激周期を変化させた際に1拍目が大きく変化し2拍目以降のTFとAPDが並行して変化するというこれらの変化はリアノジンの投与により消失し、筋小胞体のカルシウムポンプの阻害薬であるシクロピアゾン酸の投与により増大した。リモデリング心筋においても刺激周期の変化に伴いTFとAPDは並行して変化した。1拍目の変化の割合も2拍目以降の変化も正常心筋と比較してより大きかった。リモデリング変化の割合も2拍目以降の変化も正常心筋と比較してより大きかった。リモデリング心筋ではAPDとTFのrestitution curveの傾きはより平坦で、刺激周期が短い時に観察されるaltereansは減少していた。蛋白定量ではリモデリング心筋では筋小胞体のリアノジン受容体(RyR2)とカルシウムポンプ(SERCA2)は有意に減少していた。(結論) 我々は刺激周期が一定したいわば“定常”状態だけでなく、刺激周期が変化した(“非定常”)状態においてもリモデリング心筋で活動電位の動態に変化がみられ、これらの非定常状態における活動電位の変化には細胞内カルシウム制御機構の異常が関与していることを示した。これはこれまで定常状態における活動電位の異常が主に細胞膜のイオンチャネルの異常によって説明されていたこと対照的であり、細胞内カルシウム制御機構の異常が不整脈の原因や新たな治療の標的となりうることを示唆するものである。

心房筋の電气的リモデリングは細胞膜のイオンチャネルの変化によってのみ説明されてきた。本研究では細胞内 Ca^{2+} handlingが関与する可能性について検証した。

イヌ心房筋に電气的連続刺激を加え、その刺激周期(CL)を突然延長させると第1拍目では張力(TF)と活動電位持続時間(APD)が共に増大し、第2拍目以降は共に漸減していく現象がみられた。TFの変化は細胞内 Ca^{2+} handlingを反映することから以下の様な仮説を立てた。CLを突然延長させると筋小胞体(SR)からより多くの Ca^{2+} が放出されTFが増大する。この際に細胞膜の Na^+/Ca^{2+} 交換機構(NCX)を介してより多くの Ca^{2+} が細胞外へ流出し大きな内向き電流が生ずる為に1拍目のAPDが延長する。2拍目以降はSRに汲み上げられる Ca^{2+} が漸減していく為にSRから放出される Ca^{2+} 及びNCXを介した電流も減少し、APDも短縮していく。TFとAPDの変化(dynamics)は Ca^{2+} -ATPase阻害薬であるcyclopiazonic acidの投与により増大しリモデリング心筋にみられる変化と類似し、逆に Ca^{2+} -ATPaseを賦活化させるisoproterenolによりdynamicsは減弱し正常心筋にみられる変化に近くなることからリモデリング心筋における Ca^{2+} -ATPase機能の低下が示唆された。実際にリモデリング心筋ではSERCA2は有意に減少していた。以上より電气的リモデリングに細胞内 Ca^{2+} handlingが関与する可能性が示唆された。

審査においては細胞内 Ca^{2+} handlingに関与するphospholambanやFKBP等の測定も検討すべきであると助言された。Ryanodine受容体蛋白の減少でSR Ca^{2+} releaseの増加を説明するのは困難ではないかと問われ、phospholambanの過リン酸化により Ca^{2+} leakageが増加するという報告もあり単純に蛋白発現量だけではSR Ca^{2+} releaseは決まらない可能性がある旨回答された。また部位による差異の検討の有無について質問され、右心耳と左心耳では両者のdynamicsに差は認めなかったが、Bachmann束ではAPD dynamicsが減少しており心耳以外の部位では蛋白発現量にも差が生じる可能性がある旨回答された。心房細動モデルとして適切かどうか問われ、近年は心房細動の原因として肺静脈の細胞の電気生理学的特性の変化がfocusとなることが指摘されており、心房刺激を行う本研究は限定されたモデルと旨えりと回答された。

以上のような今後改善すべき点は認められるが、電气的リモデリングに細胞内 Ca^{2+} handlingが関与し不整脈の原因解明や治療につながる可能性が示唆された点で有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 小川 聡
外科学 四津 良平 麻酔学 武田 純三
再生医学 福田 恵一
学力確認担当者:
審査委員長: 四津 良平

試問日: 平成19年1月18日