

氏名	山口 陽平
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第5571号
学位授与の日付	平成29年6月30日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	TRPC3 participates in angiotensin II type 1 receptor-dependent stress-induced slow increase in intracellular Ca^{2+} concentration in mouse cardiomyocytes (マウス心筋細胞におけるアンジオテンシンII 1型受容体依存性伸展誘発遅発性細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇に TRPC3 が関与している)
--------	--

論文審査委員	教授 伊藤 浩 教授 松井 秀樹 教授 王 英正
--------	--------------------------

学位論文内容の要旨

心筋に数分間の伸展刺激を加えると緩徐な細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[Ca^{2+}]_i$) 上昇が引き起こされる。この過程は伸展誘発遅発性 $[Ca^{2+}]_i$ 上昇 (stress-induced slow increase in $[Ca^{2+}]_i$: SSC)として知られる。Transient receptor potential canonical 3 (TRPC3)はアンジオテンシン (AngII) 1型 (AT1)受容体により制御される非選択性陽イオンチャネルである。本研究では、SSCにおけるTRPC3の役割を調べるため、SSCへのAT1受容体/TRPC3系の関与とTRPC3の細胞内局在を検討した。Fura-4Fを負荷したマウス単離心筋細胞に電気刺激下で持続伸展刺激を負荷しSSCを記録した。この反応は、AT1受容体阻害剤とホスホリパーゼC (PLC)阻害剤、TRPC3阻害剤で抑制された。さらに、伸展刺激に代わり AngIIにより引き起こされるSSC様遅発性 $[Ca^{2+}]_i$ 上昇もPLC阻害剤、TRPC3阻害剤で抑制された。また、TRPC3欠損マウスではSSCは観察されなかった。コンピュータシミュレーションと免疫組織染色法による検討では、心筋形質膜上に存在するTRPC3がSSC発生に関与することが示唆された。これらの結果より AT1受容体によって制御された形質膜上のTRPC3がSSC発生に関与していることが示された。

論文審査結果の要旨

心筋に数分間の伸展刺激を加えると細胞内 Ca^{2+} 濃度が緩徐に上昇する現象があり stress-induced slow increase in Ca^{2+} (SSC)をして知られている。しかし、その機序は明らかにされていなかった。本研究者はアンジオテンシン 受容体により制御される非選択性陽イオンチャネルであるtransient receptor potential canonical 3 (TRPC3)に着目し、SSCにおけるTRPC3の役割を明らかにせんとしたものである。

マウス単離心筋細胞に持続伸展刺激をかけ、細胞内 Ca^{2+} 濃度の変化を観察すると、SSCがARB、ホスホリパーゼ阻害薬、TRPC3阻害薬で抑制されることがわかった。TRPC3欠損マウスではSSCが観察されなかった。詳細な解析から、心筋細胞の形質膜状のTRPC3がSSC発生に関与することが明らかとした。

本研究は、心筋細胞の Ca^{2+} handlingにおける新しい機序に関して、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者博士（医学の学位を得る資格があると認める。