

論文審査の結果の要旨

氏名 山口 喬弘

本論文は 8 章からなる。

第 1 章は研究背景について記述されている。不整脈の発生及び停止メカニズムや治療法の作用メカニズムには不明な点が多いため、不整脈の発生・停止機序や治療法の有効性に関する客観的な研究手法が必要とされている点を指摘している。また、不整脈の発生・停止機序や心臓の電気生理に関する研究は、イオンチャネルレベルから心臓レベルまで様々なスケールで行われており、不整脈に関する理解を深めるためには、各スケールの研究より得られる知見を統合して研究を行う必要があるが、心臓は複数の要素が複雑に結合したシステムであるため、そのような統合的な研究はほとんど行われていないことを指摘している。

第 2 章では第 1 章を踏まえ、本論文の目的をイオンチャネルレベルから心筋組織レベルまでの電気生理現象を再現可能なシミュレーション環境を構築し、それを用いて電気生理学的な実験及び臨床研究による知見を統合的に検証することとしている。

第 3 章では、本論文で構築した 2 次元心筋組織興奮伝播モデル及び擬似心電図モデルについて述べている。

第 4 章では、KCNE1/KCNQ1 発現量比と心電図 QT 間隔の関連性について記述している。まず、KCNQ1 及び KCNE1 遺伝子を異なる比率でアフリカツメガエル卵母細胞に注入し、発現した I_{Ks} チャネルの電気生理特性を二電極膜電位固定法で計測した。その結果より KCNE1/KCNQ1 発現量比の異なる I_{Ks} チャネル動特性モデルを構築し、KCNE1/KCNQ1 発現量比の増加に伴い、1) 最大 I_{Ks} コンダクタンスの増加、2) I_{Ks} チャネルの活性化閾値の脱分極側へのシフト、3) I_{Ks} チャネルの開閉速度を規定する時定数の増加が生じることを示した。最後に、構築した I_{Ks} チャネルのモデルを心筋細胞数値計算モデル及び擬似心電図モデルに導入し、KCNE1/KCNQ1 発現量比の増加に伴い I_{Ks} は減少し、心筋細胞活動電位持続時間(APD)及び心電図 QT 間隔が延長することを示している。

第 5 章では、動物種によって I_{Kr} ブロッカーに対する感受性が異なるメカニズムを動物種による KCNE1/KCNQ1 発現量比の違いと関連付けて説明している。 I_{Kr} ブロッカーは心筋細胞に発現する K^+ チャネルの一種である I_{Kr} チャネルを選択的に抑制することにより APD を延長する抗不整脈薬である。しかし、KCNE1/KCNQ1 発現量比の大きい動物では I_{Kr} ブロッカーによる APD 延長作用は顕著となるが、KCNE1/KCNQ1 発現量比の小さい動物では APD 延長作用がほとんど見られないことが報告されている。本章では、第 4 章で構築した KCNE1/KCNQ1 発現量比の異なる心筋細胞活動電位モデルを用い、KCNE1/KCNQ1 発現量比と I_{Kr} ブロッカーに対する感受性の関連性を検証している。その結果、KCNE1/KCNQ1 発現量比の増加に伴って I_{Ks} が減少し、 I_{Kr} の活動電位に対する寄与が相対的に大きくなるため、動物種によって I_{Kr} ブロッカーに対する感受性が異なることを考察している。

第 6 章では、 I_{Kr} ブロッカーの一種である nifekalant 投与時に膜電位-50 mV 近傍で I_{Kr} 亢進作用が生じるメカニズムを、電流計測実験及びその結果に基づくコンピュータシミュレーションによって検証している。電流計測実験では、 I_{Kr} チャンネルと電気生理学的特性の類似した HERG チャンネルをアフリカツメガエル卵母細胞に発現させ、二電極膜電位固定法によって nifekalant 作用下の HERG チャンネル特性を計測した。その結果に基づいて nifekalant 作用下の HERG チャンネル動特性モデルを構築し、nifekalant の結合した HERG チャンネルでは activation curve の過分極側へのシフトが生じ、それが HERG 電流亢進作用の発生要因となっていることを示した。また、 I_{Kr} 亢進作用も同様のメカニズムで発生しうることを示した。

第 7 章では、本論文全体の考察が述べられている。コンピュータシミュレーションと実験研究を統合した研究により、新たな知見を生み出すことが可能であることを述べている。

第 8 章では、本論文全体の結論が述べられている。コンピュータシミュレーションと実験研究を統合した研究により、新たな知見を生み出すことが可能となり、不整脈研究に資する情報を提供可能であることを述べている。

本論文は、実験研究や臨床研究等で得られた知見を、コンピュータシミュレーションを用いて統合することにより、それぞれの研究に対して新たな解釈を与えるとともに、抗不整脈薬の使用法に関する指針の策定等に資する知見を提供できる可能性を示したものであり、今後の不整脈研究に大いに貢献できる重要な論文であるといえる。

なお、本論文第 4 章は、荒船龍彦，佐久間一郎，大内克洋，柴田仁太郎，本荘晴朗，神谷香一郎，児玉逸雄との共同研究であり，第 5 章は荒船龍彦，佐久間一郎，寺澤敏昭，柴田仁太郎，本荘晴朗，児玉逸雄，神谷香一郎との共同研究であるが，シミュレーションモデルの構築ならびに数値解析は論文提出が中心となつて行つたものであり，論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（科学）の学位を授与できると認められる。