TITLE:
Increased Expression of HCN Channels in the Ventricular Myocardium Contributes to Enhanced Arrhythmicity in Mouse Failing Hearts (Abstract_要旨)

AUTHOR(S):
Kuwabara, Yoshihiro

CITATION:
Kuwabara, Yoshihiro. Increased Expression of HCN Channels in the Ventricular Myocardium Contributes to Enhanced Arrhythmicity in Mouse Failing Hearts. 京都大学, 2013, 博士(医学)

ISSUE DATE:
2013-11-25

URL:
http://hdl.handle.net/2433/180607

RIGHT:
京都大学 博士 (医学) 柿原 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開発が望まれている。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達系に発現し、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(dNRSF-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iva bradine (iva)を投与した。dNRSF-Tgの心拍数は投与群に比し、心拍数の減少をきたし、対照群に比し、突然死を防ぐことが示唆された。iva投与群と対照群では有意差が見られなかったが、心機能や心形態に差が見られなかったことから、HCNチャネル阻害薬は心不全の病態解明と治療開発に有用であると考えられた。

本研究により、慢性心不全における致死性不整脈発生の分子機序の解明が進み、心臓病の治療法開発に寄与する可能性がある。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日実施の論文審査に合格と認定されている。