

平成28年2月

# 遠藤涼 学位論文審査要旨

主 査 難 波 栄 二  
副主査 稲 垣 喜 三  
同 久 留 一 郎

## 主論文

Stabilization of Kv1.5 channel protein by the inotropic agent olprinone

(強心薬オルプリノンによるKv1.5チャネルタンパクの安定化)

(著者：遠藤涼、倉田康孝、野津智美、李佩俐、森川久未、近藤健人、小倉一能、  
三明淳一郎、吉田明雄、白吉安昭、二宮治明、檜垣克美、桑原政成、山本一博、  
稲垣喜三、久留一郎)

平成27年 European Journal of Pharmacology 765巻 488頁～494頁

## 参考論文

1. Bepridil suppresses apoptosis in HL-1 cardiac atrial myocytes expressing mutant E334K cMyBPC

(ベプリジルは変異E334Kミオシン結合蛋白Cを発現したHL-1心房筋細胞のアポトーシスを抑制する)

(著者：遠藤涼、野津智美、三島睦夫、森川久未、李佩俐、池田信人、二宮治明、  
白吉安昭、久留一郎)

平成25年 Yonago Acta medica 56巻 93頁～95頁

# 学位論文要旨

## Stabilization of Kv1.5 channel protein by the inotropic agent olprinone

(強心薬オルプリノンによるKv1.5チャンネルタンパクの安定化)

オルプリノンは、PDEⅢを阻害し、cAMPを増加させることで強心作用と血管拡張作用を発現する、急性心不全に用いられる薬剤である。このcAMPの増加は、筋小胞体からのCa-induced Ca-releaseを促進し、Ca-overloadを来たし、心室性不整脈を惹起する。オルプリノンには催不整脈作用が少ないことが知られているが、その機序については不明である。Kv1.5チャンネルは電位依存性Kチャンネルのsuper familyの1つであるIkurをコードし、心房、心室筋に発現しているが、慢性的にKv1.5チャンネルを安定化し増やす薬剤には抗不整脈作用があることが知られている。オルプリノンの慢性投与はKv1.5チャンネルを安定化することにより、抗不整脈作用を発揮すると推察し検討を行った。

## 方法

Kv1.5-Flagを導入したアフリカミドリザルの腎上皮細胞であるCOS7細胞にオルプリノンを慢性投与し、ウエスタンブロット法および蛍光抗体法にてKv1.5-Flag蛋白を検出した。またパッチクランプ法により、発現したKv1.5チャンネル電流を測定した。コルヒチン、4AP、cAMPをオルプリノンと共に加えた際の影響についてもパッチクランプ法およびウエスタンブロット法により測定した。

## 結果

Kv1.5-Flagを導入したCOS7細胞にオルプリノンを12時間慢性投与したものでは、濃度に依存してKv1.5-Flag蛋白が増加した。また、オルプリノンの慢性投与はKv1.5-Flag蛋白の分解過程を有意に遅延させた。蛍光抗体法により、本剤は細胞膜、小胞体、ゴルジ体でKv1.5-Flag蛋白シグナルを増加した。本剤の慢性投与は、Kv1.5チャンネル電流を有意に増加したが、trail currentには影響しないため、本剤はKv1.5チャンネルのgating kineticsに作用しない。さらに、ゴルジ体から細胞膜への蛋白輸送を阻害するコルヒチンで前処理すると本剤はKv1.5チャンネル電流を増加させなかった。Kv1.5チャンネル蛋白の化学シャペロンとして知られている4-Amino-pyridine (4AP)の存在下では、本剤はKv1.5チャンネル蛋白を増加させなかった。また、8-bromo-cAMPがKv1.5-Flag蛋白に影響しないことから、本剤の作用

は細胞内cAMPを介する経路とは独立していた。

## 考 察

本研究では、オルプリノン（olprinon）は小胞体、ゴルジ体、細胞膜で用量依存性にKv1.5チャネル蛋白を安定化し、そのチャネル活性を増加させた。その機序として、オルプリノンはcAMPの増加作用とは独立して化学シャペロンとしてKv1.5チャネル蛋白質を安定化する。

## 結 論

オルプリノンは、化学シャペロンとして小胞体、ゴルジ体のKv1.5チャネル蛋白に作用し、これを安定化することで細胞膜でのKv1.5チャネル活性を増加させる。