

大野原岳史 学位論文審査要旨

主 査 山 本 一 博
副主査 久 留 一 郎
同 西 村 元 延

主論文

Molecular mechanisms underlying the pilsicainide-induced stabilization of hERG proteins in transfected mammalian cells

(遺伝子導入哺乳類細胞におけるピルジカイニドにより誘導されたhERG蛋白の安定化の基礎となる分子機構)

(著者：大野原岳史、久留一郎、倉田康孝、Peili Li、野津智美、森川久未、大谷直由、吉田明雄、飯塚和彦、加藤克、三明淳一郎、二宮治明、檜垣克美、白吉安昭、西原孝、伊藤敏幸、中村嘉伸、西村元延)

平成28年 Journal of Arrhythmia DOI:10.1016/j.joa.2016.09.003

参考論文

1. Smooth muscle cell sheet transplantation preserve cardiac function and minimize cardiac remodeling in a rat myocardial infarction model

(平滑筋細胞シート移植はラット心筋梗塞モデルにおいて心機能を維持し、心臓リモデリングを極小化する)

(著者：原田真吾、中村嘉伸、白谷卓、藤原義和、岸本祐一郎、大野原岳史、大月優貴、岸本諭、山本康孝、久留一郎、西村元延)

平成28年 Journal of Cardiothoracic Surgery DOI:10.1186/s13019-016-0508-x

審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、QT延長症候群2型(LQT2)の原因となるhERG蛋白に注目し、hERG遺伝子安定導入哺乳類細胞を用いて、1c群抗不整脈薬 ピルジカイニド慢性投与がhERG蛋白の安定性に及ぼす効果及びその効果発現機序について検討したものである。野生型hERG蛋白を発現したHEK293細胞に同薬を48時間投与すると、臨床的に用いられる有効血中濃度の範囲内でhERG蛋白の発現量が増加し、hERG電流が増強することが判明した。この機序はピルジカイニド自体が化学シャペロンとして作用することにより、hERG蛋白の分解を抑制し安定化させることが判明した。同作用はLQT2で見られる変異型hERG蛋白の一部でも発揮される可能性があることが示唆された。本研究はピルジカイニドの新規作用機序を解明したのみならずLQT2に対する新たな薬物治療にも繋がる可能性のある重要な研究であり、明らかに学術水準を高めたものと認める。