

平成29年1月

Endang Mahati 学位論文審査要旨

主査 谷口晋一
副主査 山本一博
同 久留一郎

主論文

M3 muscarinic receptor signaling stabilizes a novel mutant human ether-a-go-go-related gene channel protein via phosphorylation of heat shock factor 1 in transfected cells

(M3ムスカリン受容体シグナルは遺伝子導入した細胞における熱ショック因子1のリン酸化を介して新規変異ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル (hERG) 遺伝子蛋白質を安定化させる)

(著者: Endang Mahati、Peili Li、倉田康孝、Nani Maharani、池田信人、坂田晋史、小倉一能、三明淳一郎、相庭武司、清水渉、仲宗根眞恵、二宮治明、檜垣克美、山本一博、中井彰、白吉安昭、久留一郎)

平成28年 Circulation Journal 80巻 2443頁～2452頁

参考論文

1. Apoptosis induced by an uromodulin mutant C112Y and its suppression by topiroxostat

(ウロモジュリン変異C112Yにより誘導されるアポトーシスとトピロキシostatによる抑制)

(著者: Sulistiyati Bayu Utami、Endang Mahati、Peili Li、Nani Maharani、池田信人、Udin Bahrudin、宗村千潮、細山田真、山本康孝、吉田明雄、中山祐二、檜垣克美、難波栄二、二宮治明、白吉安昭、市田公美、山本一博、細谷龍男、久留一郎)

平成27年 Clinical and Experimental Nephrology 19巻 576頁～584頁

審査結果の要旨

LQT2に対してのM3受容体の病態生理学的な意義に関しては不明な点が多い。本研究は、分子生理学的な手法を用いて、M3受容体の活性化がカップルしたGqを介してPKCが活性化し、PKCはHSF-1のリン酸化を促進し、HSF-1に誘導されるhsp70/90の発現を増加させることにより、ERADによるhERGチャネル蛋白質の分解が抑制されることで変異hERGチャネル蛋白質の細胞膜上での発現が増加することにより、LQT2で発生する早期後脱分極を抑制することで心室性不整脈の発生を抑制することを明らかにした。本論文はM3受容体の活性化がLQT2患者の心室性不整脈の予防に繋がる可能性を示し、循環器病学における学術水準を明らかに高めたものと認める。