

氏名	Kelly F. McGrath
学位の種類	博士（体育学）
学位記番号	第6号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成22年3月16日
学位論文題目	Morphological characteristics of cardiac calcium release units in animals with metabolic and circulatory disorders.
論文審査委員	主査 教授 竹倉 宏明 副査 教授 齋藤 和人 副査 准教授 田巻 弘之

論文概要

Metabolic and circulatory disorders such as diabetes and hypertension are associated with cardiac dysfunction. Research on these types of experimental animals has observed abnormal calcium (Ca^{2+}) sparks and waves in cells; a potential mechanism altering excitation-contraction (e-c) coupling in the myocardium. E-c coupling depends on the intricate spatial relationship between the sarcolemma (SL) and sarcoplasmic reticulum (SR) calcium release units (CRU's). The objective of this study was to assess for a presence or absence of abnormalities in CRU's from type II diabetic and hypertensive rat models. Myocardial tissue underwent perfusion fixation followed by selective staining of the CRU's and the features observed using a high voltage electron microscope. Results revealed both diabetic groups had significant increases in body weight, a tendency toward an enlarged heart, and a significant disruption of the CRU's and displacement of transverse (t)-tubules in a longitudinal direction. The hypertensive model char

acteristically showed a dramatic increase in heart size, a significant increase in disrupted CRU's and a tendency towards longitudinal t-tubule orientation. We propose the two disorders of diabetes and hypertension have a similar etiology of cardiomyopathy resulting, in part, from an increase in the number of incomplete CRU's, due to a morphological change in the architecture and orientation of the t-tubules. These architectural changes could potentially explain the impaired calcium signaling previously observed in diabetic and hypertensive cardiomyopathy.

論文概要 (和訳)

糖尿病や高血圧などの代謝・循環疾患は、同時に心機能不全を伴う。これらのモデル動物を用いた実験では、心筋細胞において興奮収縮連関の機能を変化させる、異常な Ca^{2+} sparkや Ca^{2+} waveが観察された。興奮収縮連関の機能発現は、細胞膜(SL)と筋小胞体(SR)の間で形成される Ca^{2+} release units (CRU's)の複雑な構造様式に依存している。本研究の目的は、2型糖尿病及び高血圧モデルラットを対象として、心筋細胞におけるCRU'sの形態異常の有無を検討することである。心筋組織の環流固定後に、CRU'sの選択的染色を行い、その形態を高圧電子顕微鏡により観察した。糖尿病ラット群においては、体重の有意な増加や心臓の肥大傾向が認められ、CRU'sの形態についても顕著な異常や長軸方向を向いたT管の出現が観察された。高血圧ラット群においても、心臓の顕著な肥大やCRU'sの形態異常、T管の長軸方向化が観察された。我々は、糖尿病ラット及び高血圧ラットの両者に観察された類似の病態的心筋構造は、T管の構造様式や方向の変化によってもたらされる不完全なCRU'sの増加に一部依存すると考えている。糖尿病ラットや高血圧ラットの病的な心筋に観察される Ca^{2+} シグナルの異常は、このような構造上の変化によって本質的に説明することが可能である。

論文審査の要旨

提出された論文は、高血圧 (SHR) 及び2型糖尿病ラットの心筋細胞を対象として Ca^{2+} release units (CRU) の超微細構造様式の特徴を電子顕微鏡により観察し、疾病モデルラットの心筋細胞に発現する非生理的な収縮機構の要因を明らかにすることを目的としている。糖尿病ラットにおいては、体重の有意な増加や心臓の肥大傾向が認められ、CRUの形態については顕著な異常や長軸方向を向いたT管の出現が観察された。高血圧ラットにお

いても、心臓の顕著な肥大やCRUの形態異常、T管の長軸方向化が観察された。糖尿病ラット及び高血圧ラットの両者に観察された類似の病態的心機能は、T管の構造様式や方向の変化によってもたらされる不完全なCRUの増加に依存すると考えられる。審査会においては、研究内容及び関連する研究についての発表が行われ、続いて質疑応答が行われた。