

機関番号：11301

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20590205

研究課題名 (和文) 不全心筋におけるトロポニン I の脱リン酸化が不整脈の発生に果たす役割の検証

研究課題名 (英文) Effect of dephosphorylation of troponin I on arrhythmogenesis in failing hearts

研究代表者

三浦 昌人 (MIURA MASAHIRO)

東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：30302110

研究成果の概要 (和文)：正常心筋では、心筋伸展あるいはカルシウム増感剤による収縮蛋白のカルシウム親和性の上昇は不整脈を持続させ、頻拍周期を増加させた。不全心筋では、トロポニン I の脱リン酸化と筋小胞体カルシウム放出チャネルのカルシウム感受性の上昇が起こり、これによりカルシウム波の促進と遅延後脱分極の増大（催不整脈性の亢進）をもたらした。収縮蛋白のカルシウム親和性の変化は不整脈の発生に関与する。

研究成果の概要 (英文)：An increase in the affinity of the myofilaments for Ca^{2+} by lengthening the muscle or applying a Ca^{2+} sensitizer for myofilaments sustained triggered arrhythmias and increased their frequency in intact cardiac muscle. In failing hearts, dephosphorylation of troponin-I and an increase in Ca^{2+} sensitivity of the sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release channel increased the velocity of Ca^{2+} waves and the amplitude of delayed afterdepolarizations, thereby causing arrhythmogenesis. The affinity of the myofilaments for Ca^{2+} plays an important role in the occurrence of arrhythmias.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：不整脈の発生機序

科研費の分科・細目：基礎医学・生理学一般

キーワード：病態生理、カルシウム

1. 研究開始当初の背景

不均一収縮が内在する傷害心筋では、健常領域からのより強い収縮と弛緩によって、発生張力の低下した領域は、受動的伸展とそれに引き続いた短縮が起こる。この短縮時におけるトロポニンCからのカルシウム解離が、遅延後脱分極の増高と不整脈発生を引き起こすという機序を我々は提唱してきた。しかし、不全心筋におけるトロポニンIの脱リン酸化

によるトロポニンCとの結合カルシウムの増加は、不整脈発生の一因となっている可能性があるものの、電位依存性カルシウムチャネル、ホスホランパン、筋小胞体カルシウム放出チャネル（リアノジン受容体）などの研究に比して、大きく立ち遅れている。

2. 研究の目的

トロポニンIのリン酸化状態や心筋長の変化などによるトロポニンCのカルシウム親和性

変化が、不整脈の発生を促進するのかどうかを、正常心筋と不全心筋を用いて解明する。

3. 研究の方法

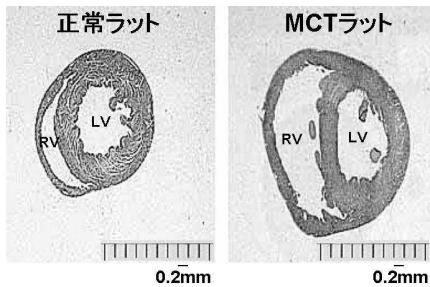


図1. モノクロタリン (MCT) 投与ラットにおいて右心室 (RV) の拡大と右室自由壁の肥厚が認められる。

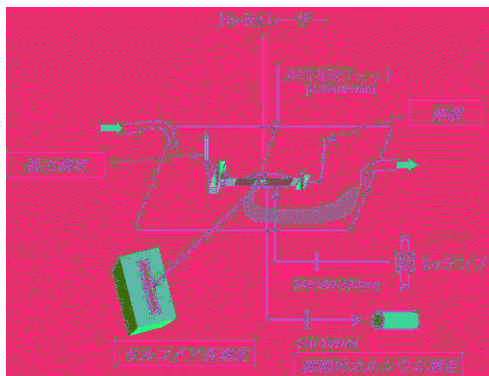


図2. 実験のセットアップを示す。

モノクロタリン投与4週後、ラットは右室肥大と右心不全を呈した (図1)。この心不全ラットと正常ラットの右室から多細胞心室筋を摘出し、図2のようにサルコメア長・発生張力・膜電位・細胞内カルシウム動態を記録した。トロポニンIのリン酸化と心筋長の変化によるトロポニンCからの解離カルシウム量を記録し、催不整脈性との関係を記録した。

4. 研究成果

(1)

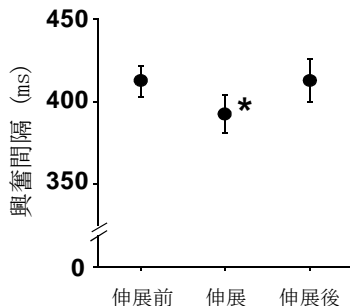


図3. 心室心筋の伸展により、不整脈の興奮間隔は短縮した。(Miura M, et al. Circulation 2010; 121:2711-2717 より引用、改変)

可逆的に不均一収縮を呈するラット多細胞心室筋モデルにおいては、不均一収縮存在時には持続性不整脈が誘発され、不均一収縮非存在時には持続性不整脈が誘発されなかった。更に、心筋伸展によるトロポニンCのカルシウム親和性増加が、図3のように不整脈の興奮間隔を短縮させたことにより、トロポニンCのカルシウム親和性が不整脈の持続性とその頻拍周期に関与することが示唆された。この結果は循環器領域の代表的な雑誌である Circulation 誌などに掲載され、世界的に大きなインパクトを与えた。

(2)

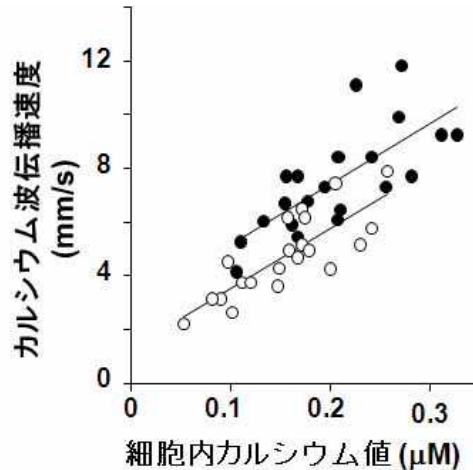


図4. 細胞内カルシウム値とカルシウム波の伝播速度は正の相関を示し、不全心筋 (黒丸) では正常心筋 (白丸) に比べて、有意に上方へ移動した。(Miura M, et al. Circ J 2011; 75: 1343-1349 より引用、改変)

不全心筋を用いた研究では、トロポニンIの脱リン酸化によるトロポニンCのカルシウム親和性の増加が見られ、更に図4のように筋小胞体カルシウム放出チャンネルのカルシウム感受性の増加が見られた。このように不全心筋では、カルシウム波の大きさと伝播速度が増加することにより遅延後脱分極が増大し、催不整脈性の亢進が示された。これらの結果は、Circulation J誌に掲載された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計7件)

1. Miura M, Hirose M, Endoh H, Wakayama Y, Sugai Y, Nakano M, Fukuda K, Shindoh C, Shirato K, Shimokawa H. Acceleration of Ca^{2+} waves in monocrotaline-induced right

- ventricular hypertrophy in the rat. *Circ J* 2011; 75: 1343-1349. 査読有
2. Miura M, Nishio T, Hattori T, Murai N, Stuyvers BD, Shindoh C, Boyden PA. Effect of non-uniform muscle contraction on sustainability and frequency of triggered arrhythmias in rat cardiac muscle. *Circulation* 2010; 121:2711-2717. 査読有
 3. Sugai Y, Miura M, Hirose M, Wakayama Y, Endoh H, Nishio T, Watanabe J, ter Keurs HE, Shirato K, Shimokawa H. Contribution of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange current to the formation of delayed afterdepolarizations in intact rat ventricular muscle. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009;53:517-522. 査読有
 4. Miura M, Wakayama Y, Endoh H, Nakano M, Sugai Y, Hirose M, ter Keurs HEDJ, Shimokawa H. Spatial non-uniformity of excitation-contraction coupling can enhance arrhythmogenic delayed afterdepolarizations in rat cardiac muscle. *Cardiovasc Res* 2008;80:55-61. 査読有
 5. ter Keurs HE, Shinozaki T, Zhang YM, Zhang ML, Wakayama Y, Sugai Y, Kagaya Y, Miura M, Boyden PA, Stuyvers BD, Landesberg A. Sarcomere mechanics in uniform and non-uniform cardiac muscle: A link between pump function and arrhythmias. *Prog Biophys Mol Biol.* 2008;97:312-331. 査読有
 6. ter Keurs HE, Shinozaki T, Zhang YM, Wakayama Y, Sugai Y, Kagaya Y, Miura M, Boyden PA, Stuyvers BD, Landesberg A. Sarcomere mechanics in uniform and nonuniform cardiac muscle: a link

between pump function and arrhythmias. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1123:79-95. 査読有

[学会発表] (計 12 件)

1. Non-uniformity of Muscle Contraction Modulates Propagation Features of Ca^{2+} Waves in Rat Cardiac Muscle. Naomi Murai, Masahito Miura, Taiki Hattori, Chiyohiko Shindoh. 第 75 回日本循環器学会 (横浜) 平成 23 年 3 月 20 日
2. Regional Increase in Extracellular Potassium Can Be Arrhythmogenic by Non-uniform Muscle Contraction in Rat Cardiac Muscle. Taiki Hattori, Masahito Miura, Naomi Murai, Chiyohiko Shindoh. 83th AHA meeting (Chicago) 2010 Nov 17.
3. Non-uniform Muscle Contraction Sustains and Facilitates Triggered Arrhythmias in Rat Cardiac Muscle. Taichi Nishio, Masahito Miura, Taiki Hattori, Naomi Murai, Chiyohiko Shindoh. 82th AHA meeting (Orlando) 2009 Nov 18.
4. ラット心室筋における不均一収縮が持続性頻拍の頻拍間隔に与える影響。西尾太一、三浦昌人、進藤千代彦。第 24 回日本不整脈学会学術大会 (京都) 平成 21 年 7 月 2 日
5. Maintenance of Triggered Arrhythmias by Non-uniform Excitation-Contraction Coupling in Rat Cardiac Muscle. Masahito Miura, Taichi Nishio, Chiyohiko Shindoh, Hiroaki Shimokawa. 81th AHA meeting (New Orleans) 2008 Nov 11.

[図書] (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三浦 昌人 (MIURA MASAHIRO)
東北大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：30302110