



Negative chronotropic and inotropic effects of lubiprostone on iPS cell-derived cardiomyocytes via activation of CFTR

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2020-11-10 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 秋田, 発 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000318

論文内容要旨 (和文)

学位論文題名	Negative chronotropic and inotropic effects of lubiprostone on iPS cell-derived cardiomyocytes via activation of CFTR ルビプロストンは CFTR チャネルの活性化を介して iPS 細胞由来心筋細胞において陰性変時作用および陰性変力作用を示す
背景：ルビプロストンは、腸管や鼻粘膜において CFTR チャネルや ClC-2 チャネルを活性化させることが報告されている。特に腸管においては、ルビプロストンは CFTR チャネルを活性化させ体液分泌を促進させることから、慢性便秘薬として使用されている。しかしながら、これらのチャネルの発現が確認されている心筋細胞において、ルビプロストンの効果は検証されていない。 iPS 細胞は自己複製能と多分化能を持つため、心筋細胞をはじめとする多種多様な細胞に分化できる能力を持っている。さらに、自己由来の iPS 細胞を用いることで、一塩基多型による個体差を考慮した薬効評価が可能である。これらの理由から、iPS 細胞から分化誘導させた心筋細胞は実験動物の代替えになり、ルビプロストンの効果を明らかにするための有効なツールになり得ると考える。 本研究の目的は、iPS 細胞から分化誘導した心筋細胞を利用することで、心筋細胞におけるルビプロストンの効果を明らかにすることである。 方法：iPS 細胞から三胚葉を形成できる胚様体を介して心筋細胞へ分化誘導させ、RT-PCR と免疫染色によって分化細胞の性状解析を行った。また、β アドレナリン作動薬であるイソプロテレノールと Ca^{2+} チャネルブロッカーであるニトレンジピンを添加し、心筋細胞の自発的拍動数及び収縮力の変化を動画や ImageJ で解析することで、iPS 細胞由来心筋細胞の生理機能を解析した。さらに、自発的拍動数及び収縮力におけるルビプロストンの作用を動画や ImageJ で解析すると共に、GlyH (CFTR チャネルブロッカー) と CdCl_2 (ClC-2 チャネルブロッカー) を用いることで、ルビプロストンの標的になっている Cl^- チャネルも検証した。 結果：iPS 細胞から分化誘導した心筋細胞は、心筋マーカーである GATA4、心筋トロポニン I、心筋トロポニン T、コネキシン 43 が発現していた。さらに、ルビプロストンの標的クロライドチャネルである CFTR チャネルや ClC-2 チャネルの発現も確認された。また、イソプロテレノールやニトレンジピンは、iPS 細胞由来心筋細胞の自発的拍動数及び収縮力を変化させたことから、生理的に機能性を有する心筋細胞であることが確認された。さらに、ルビプロストンは iPS 細胞由来心筋細胞の自発的拍動数及び収縮力を低下させ、これらの効果は GlyH の添加によって抑制された。また、ルビプロストンは、マウスから採取した胎仔心筋細胞や成体心筋細胞においても自発的拍動数及び収縮力を低下させ、GlyH の添加によってその効果を抑制した。 結論：ルビプロストンは、心筋細胞において CFTR チャネルを活性化させ、陰性変時作用及び陰性変力作用を示したことから、心不全、虚血、不整脈などの心疾患の治療に活用できる可能性を示す。	

令和 2 年 8 月 3 日

学位論文審査結果報告書

大学院医学研究科長

下記の通り学位論文の審査を終了したので報告いたします。

審査結果要旨

氏名 秋田 発

学位論文題名 Negative chronotropic and inotropic effects of lubiprostone on iPS cell-derived cardiomyocytes via activation of CFTR

(ルビプロストンは CFTR チャネルの活性化を介して iPS 細胞由来心筋細胞において陰性変時作用および陰性変力作用を示す)

申請者は、モデル系としてマウス iPS 細胞から分化誘導させた心筋細胞を用いて、便秘薬として用いられているルビプロストンを投与する CFTR チャネルを活性化させて陰性変時作用及び陰性変力作用を示し、心疾患治療への可能性を提示した。本審査会は令和 2 年 7 月 16 日に公開で行われ、申請者は審査員からの多くの質問に対して適切に回答された。質疑応答について、別紙の通りにとりまとめて、またこれら質疑を踏まえて修正された学位論文が提出された。審査員で、再度、これについて検討したところ、審査員一同、提出論文は学位授与に相応しいと結論された。

審査委員	三坂 眞元
審査委員	佐戸川 弘之
審査委員	和田 郁夫