

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 谷 口 琢 也

主論文 1 編

PTRF/Cavin-1 Deficiency Causes Cardiac Dysfunction Accompanied by Cardiomyocyte Hypertrophy and Cardiac Fibrosis.

PLoS One 11: e0162513, 2016

審 査 結 果 の 要 旨

カベオラはシグナル伝達など重要な細胞プロセスに関与している細胞膜の陥入構造であり、カベオリンとキャビンファミリーによって制御されている。PTRF (polymerase I and transcript release factor) /Cavin-1 はカベオラの形成に重要な役割を果たし、PTRF/Cavin-1 欠損マウスは耐糖能異常、脂質異常、筋ジストロフィを呈し、ヒトでは PTRF/Cavin-1 の homozygous mutation により muscle rippling を伴う先天性全身性脂肪萎縮症 (CGL4) の原因となることが報告されている。CGL4 では QT 延長症候群や致死性不整脈が認められているが、PTRF/Cavin-1 の心臓における役割は明らかではない。本研究では PTRF/Cavin-1 の欠失が心臓に与える影響とそのメカニズムについて検討した。

申請者らはまず PTRF/Cavin-1 のノックアウトマウスを作成し、電子顕微鏡で観察することで、骨格筋や平滑筋と同様に心筋でもカベオラの数が増加していることを見出した。ノックアウトマウスではコントロールマウスと比較して体重、心重量が軽く、脛骨長が短かったが、心重量体重比および心重量脛骨長比には差は認められず、左室壁肥厚と収縮低下を呈していた。また、ノックアウトマウスの心筋細胞は肥大し、間質および血管周囲の線維化が亢進していた。24 週齢では心房の線維化が亢進していることが確認された。心電図 (肢誘導) を記録したところ、8 週齢では差は認められなかったが、18 週齢ではノックアウトマウスで電位が低く QRS 幅が延長する傾向が認められ、24 週齢では明らかに電位が低く QRS 幅が延長していた。このように、PTRF/Cavin-1 が欠失することで、カベオラ数は少なくなり、組織学的には心筋細胞肥大と線維化の亢進が認められ、左室肥大と収縮障害さらには心電図異常を呈することが判明した。

さらに申請者らはカベオリンとキャビンファミリーの心臓における mRNA 発現を検討した。ノックアウトマウスではカベオリン 3 の発現は減弱し、SRBC/Cavin-3 の発現は亢進していた。一方でカベオリン 1, SDPR/Cavin-2 および MURC/Cavin-4 の発現に差は認められなかった。心肥大に関連する ANP と BNP の発現は亢進し、 β MHC/ α MHC 比も増加していた。一方、線維化に関連する Collagen type 1 α 1 と Collagen type 3 α 1 の発現に差はなかったが、connective tissue growth factor の発現は亢進していた。次に心臓における蛋白発現に注目したところ、ノックアウトマウスではカベオリン 1, カベオリン 3, SDPR/Cavin-2, SRBC/Cavin-3, MURC/Cavin-4 が顕著に低下していた。シグナル伝達に関わる ERK1/2 は活性化していたが、JNK, p38, Akt の活性化は認められなかった。カベオリンは心臓の ERK 活性と Akt 活性および心肥大を制御することが知られているが、PTRF/Cavin-1 が欠失することでカベオリンとキャビンファミリーの発現が低下し、ERK1/2 の活性化が誘導され、左室肥大および線維化の亢進を呈していると考えられた。

以上が本論文の要旨であるが、PTRF/Cavin-1 の欠失が心臓に及ぼす影響と機序の一端を明らかにした点で、医学上価値のある研究と認める。

平成 28 年 12 月 15 日

審査委員 教授 福 井 道 明 ㊟

審査委員 教授 田 中 秀 央 ㊟

審査委員 教授 太 田 凡 ㊟