

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 西 真 宏

主論文 1 編

Systems network genomic analysis reveals cardioprotective effect of MURC/Cavin-4 deletion against ischemia/reperfusion injury.

Journal of the American Heart Association 8: e012047, 2019

審 査 結 果 の 要 旨

心臓虚血再灌流障害が心筋梗塞や心機能低下、心不全を悪化させることが知られている。筋特異的タンパク MURC (muscle-restricted coiled-coil protein)/Cavin-4(caveolae-associated protein 4)はカベオラ構成タンパク Cavin ファミリーに属している。MURC/Cavin-4 が Rho-ROCK 経路を介して心筋繊維形成を促進し、 $\alpha 1$ アドレナリン受容体刺激による ERK 活性を介して心筋肥大を起こすことが分かっている。家族性拡張型心筋症患者において MURC/Cavin-4 遺伝子変異がみられることも報告されている。しかし、心臓虚血再灌流障害における MURC/Cavin-4 の役割は不明である。

申請者はまず MURC/Cavin-4 欠損および野生型 10 週齢 C57/BL6 マウス心臓のマイクロアレイ解析を行ったところ、ヒートマップおよび主成分分析では両群の遺伝子発現に顕著な差を認めた。引き続き PC-corr アルゴリズムを用いて、主成分分析により求めた各遺伝子のもつ因子負荷量をもとにそれぞれの遺伝子間の相関係数を計算しネットワークを構築したところ、MURC/Cavin-4 欠損が虚血や活性酸素種 (ROS)への反応経路、平滑筋分化に関する経路、心臓収縮力制御に関する経路に関与していることが分かった。次にマウス心臓虚血再灌流モデルを作成したところ、MURC/Cavin-4 欠損マウスでは野生型と比較して虚血再灌流後の心臓における ROS 産生量および ROS 関連遺伝子 EGR1 (early growth response protein 1)や DDIT4 (DNA-damage inducible transcript 4)の発現が低下し、左室収縮能低下や梗塞サイズは軽減した。さらなる新規経路と遺伝子を探索するためにタンパク間相互ネットワークと PC-corr アルゴリズムを組み合わせ解析したところ MURC/Cavin-4 がアポトーシス経路に関与していることが分かった。虚血再灌流後の MURC/Cavin-4 欠損マウス心臓では野生型と比較して STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3)の活性化や BCL2 (B-cell lymphoma 2)の発現上昇を認め、caspase 3 活性は抑制されていた。STAT3 阻害剤は MURC/Cavin-4 欠損による虚血再灌流後の心保護効果を軽減した。過酸化水素刺激を加えた心筋細胞では MURC/Cavin-4 過剰発現はアポトーシスを促進し、MURC/Cavin-4 ノックダウンはアポトーシスを抑制し、STAT3 阻害剤は MURC/Cavin-4 ノックダウンによる抗アポトーシス効果を減弱させた。

以上が本論文の要旨であるが、システムズネットワークゲノム解析と実証実験により得られたこれらの結果より MURC/Cavin-4 欠損は ROS により誘導される心筋細胞死の抑制や STAT3 を介した抗アポトーシス経路を通して心臓虚血再灌流障害を抑制することが明らかとなった。さらに MURC/Cavin-4 は心臓虚血再灌流障害の新たな治療標的となる可能性があることを示した点で、医学上価値のある研究と認める。

令和元年 9 月 19 日

審査委員 教授 佐 和 貞 治 ㊞

審査委員 教授 伊 東 恭 子 ㊞

審査委員 教授 夜 久 均 ㊞