

# 審査の結果の要旨

氏名 魚住博記

本研究は心疾患の罹病率および死亡率における独立したリスクファクターであると考えられている心肥大の形成の機序を明らかにするため、シグナル伝達をすることができない gp130 を心筋特異的に過剰発現させたマウスを作成し、その腹部大動脈を縮緊することで、圧負荷による心肥大形成における gp130 の役割を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. transgenic マウス(TG マウス)は正常の繁殖力を有しており、大動脈を縮緊していない状態では wild type マウス(WT マウス)との相違点は認めなかったことから、gp130 は胎生期以降の負荷のない心臓では機能していないと考えられた。
2. Mモード法心エコー図検査および、心臓を摘出して求められた心体重比から、TG マウスでは圧負荷による心肥大形成が抑制されていたことが示され、細胞の横断面積(cross sectional areas)の計測から、心筋細胞の肥大が抑制されていたことによるものであったことが確認された。
3. 摘出した左心室より total RNA を抽出し、ノーザンブロット法を用いて解析したところ、心肥大形成の際にみられる brain natriuretic factor 遺伝子の発現の増加、および sarcoplasmic endoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  ATPase 2 遺伝子の発現の減少といった変化が、TG マウスでは抑制されていたことが示された。
4. 圧負荷時における心筋細胞の apoptosis の誘導の有無を TUNEL 法を用いて解析したところ、apoptosis の誘導は認められず、左心室の内腔の拡大や死亡例を認めなかったこととあわせると、TG マウスでは心筋保護作用は障害されていないと考えられた。
5. gp130 を介するシグナル伝達のうち、圧負荷時にいずれの pathway が重要かを検討した。WT マウスでは圧負荷により STAT3 が活性化されていたのに対し TG マウスでは活性化が認められなかった。一方で、ERK は WT マウスと同様に TG マウスでも活性化されており、gp130 以外の系が ERK pathway を活性化していたと考えられた。

以上、本論文は圧負荷による心肥大形成に、gp130 を介する JAK-STAT3 pathway の活性化が重要である事を示した。本研究により、これまで明らかになっていなかった、gp130 の経路を抑制することが心肥大の治療につながる可能性が示され、学位の授与に値するものと考えられる。