

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 内野 悠一

本研究は圧負荷やアンジオテンシンII負荷による心肥大の病態において、スフィンゴシン1-リン酸 (S1P) シグナル伝達がどのように関与しているかの解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 圧負荷やアンジオテンシンII負荷により肥大したマウス心臓のmRNA発現を解析した結果、S1P1受容体およびスフィンゴシンキナーゼ1 (SphK1) の発現が上昇していた。さらに肥大した心臓の免疫染色においてS1P1およびSphK1の心筋細胞および内皮細胞における発現を確認した。圧負荷やアンジオテンシンII負荷は心臓におけるS1Pシグナル伝達を活性化させる可能性があることが示された。
2. 培養心筋細胞にアンジオテンシンIIを負荷しmRNAの発現を解析した。その結果、S1P1およびSphK1ともにアンジオテンシンIIにより発現が上昇した。また、S1P1のプロモーター解析を行ったところ、アンジオテンシンIIはS1P1のプロモーター活性を上昇させた。この活性上昇はp38 MAPK阻害剤により抑制されたことから、アンジオテンシンIIは少なくとも一部はp38 MAPKを介してS1P1のプロモーター活性を上昇させることが示された。
3. 培養心筋細胞にS1PあるいはS1P1受容体アゴニストを負荷したところ、ERK1/2のリン酸化および心筋細胞の肥大が起こることが示された。S1PやS1P1受容体アゴニストによる心筋細胞の肥大はMEK阻害剤により抑制された。S1PあるいはS1P1受容体刺激はERKを介して心筋細胞の肥大を起こすことが示された。
4. 培養心筋細胞においてS1P1またはSphK1をsiRNAによりknock downしたところ、アンジオテンシンIIによる心筋細胞の肥大やANFのmRNA発現レベルの上昇が抑制された。したがってアンジオテンシンIIによる心筋細胞の肥大にはSphK1およびS1P1が関与していることが示された。
5. S1Pシグナル伝達系を抑制する化合物としてレチノイン酸誘導体であるLE135を見出した。LE135は培養心筋細胞においてアンジオテンシンIIによるS1P1やSphK1の発現レベルの上昇を抑制し、またS1PによるERKリン酸化を抑制した。さらにin vivoにおいてLE135の投与は圧負荷やアンジオテンシンIIによる心肥大を抑制した。

以上、本論文は圧負荷やアンジオテンシンII負荷による心肥大の病態において、スフィンゴシン1-リン酸シグナル伝達、特にS1P1受容体とSphK1が関与していることを明らかにした。本研究はS1Pシグナル伝達系が心肥大を抑制するための新たな標的となる可能性を明らかにし、心疾患の治療法開発に貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。