

審査の結果の要旨

氏名 池田 健一

本研究では、ヒト心筋細胞及びヒト心筋線維芽細胞の線維化および肥大化などの心臓リモデリングにおいて重要な役割を演じていると考えられるカルシウムシグナリングの一部を明らかにするために、TRP 蛋白を介したカルシウム動員（特に TRPC）の薬理的・分子生物学的詳細な検討を行った。

また、TGF- β の増殖因子と TRPC 蛋白との関連及び心筋線維芽細胞の増殖についても検討し、さらに細胞内 Ca^{2+} 動員機構の一つである reverse mode $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換機構の細胞内カルシウムの動員及び細胞増殖について検討を行い、下記の結果を得ている。

1. ヒト心筋線維芽細胞には、OAG により活性化される ROC と容量依存型チャネル (SOC) の異なるチャネルが存在し、分子生物学的検討において、TRPC1, 3, 4, 6 の発現が認められた。
2. OAG 及びアンギオテンシン II による細胞内カルシウム動員として、TRPC3, 6, とくに、TRPC6 の関与が重要であると考えられた。
3. TGF- β 慢性投与では、タブシガルギン、OAG 及びアンギオテンシン II による細胞内 Ca^{2+} 流入を著明に増強した。
4. タブシガルギン、アンギオテンシン II による細胞内 Ca^{2+} 流入には、TRPC 以外に、TRPC の活性化による細胞内 Na^+ 増加に伴う reverse mode $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換機構の活性化も関与していると思われた。
5. TGF- β 及びアンギオテンシン II は、G0/G1 から S/G2, M 期の移行を増大し、細胞増殖をきたしたが、その機序として TRPC 蛋白及び reverse mode $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換機構を介する細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇が重要な役割を持つことが示唆された。

以上、本論文はヒト心筋線維芽細胞において、細胞内カルシウム動員として TRPC6 が重要であることを明らかにした。又、細胞内カルシウム動員が心筋リモデリングの原因となりうる細胞増殖に重要な役割を持つこと、特に TGF- β が TRPC6 を介したカルシウム動員をさらに増加させること、reverse mode $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ も心筋線維芽細胞の増殖の観点から分化・増殖に大きく関与していることも明らかにした。TRPC 蛋白及び reverse mode $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換が、今後心筋

リモデリング抑制治療の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位に値するものと考えられる。