

氏名	かわもと たかひろ 川元隆弘
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	論医博第 1909 号
学位授与の日付	平成 18 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	Endothelin-1 activates Homer 1a expression via mitogen-activated protein kinase in cardiac myocytes. (心筋細胞での Endothelin-1 による MAP キナーゼを介した Homer 1a 発現誘導)
論文調査委員	(主査) 教授 横出正之 教授 野間昭典 教授 瀬原淳子

論 文 内 容 の 要 旨

Homer 蛋白は神経細胞において、鋳型蛋白として膜蛋白や細胞質蛋白を物理的に結びつけて複合体を形成する機能があり、様々なシグナル伝達を制御しているものと考えられている。神経細胞では Homer 1 の 3 つのスプライス変異型が発現しているが、Homer 1b, c は常時一定量が転写されているのに対し、Homer 1a は刺激によりすみやかに転写が亢進する。Homer 1a は Homer 同士 の結合に必要な C 末端を欠くため、他の Homer 蛋白を介して形成されている複合体を解除する方向に働くので、Homer 1a の発現の増減によりカルシウムシグナルをはじめとしたシグナル伝達は様々に修飾を受けることが報告されている。Homer 1 を強く発現しているのは神経細胞と心筋細胞である。心筋細胞ではその興奮過程や肥大過程でカルシウムシグナルが重要な役割をはたしているが、心筋細胞において Homer 蛋白の発現があることは報告されているもののその挙動はまったく解明されていない。そこで本研究では心筋細胞における Homer 1a の mRNA の発現様式について検討した。培養仔ラット心筋細胞において Homer 1 の 3 つのスプライス変異型はすべて発現していたが、Homer 1a の発現は未刺激状態では低値であった。しかしながら、endothelin-1, phenylephrine, isoproterenol, angiotensin-II といった心筋肥大を惹起する活性物質を加えると、Homer 1a の発現はすみやかに上昇した。なかでも endothelin-1 により Homer 1a の発現はもっとも強く誘導され、約 2 時間後に最大となった。endothelin-1 による Homer 1a の mRNA の発現誘導は、PKC や IP3 受容体の阻害薬では影響を受けなかったが、ERK の阻害薬を加えることにより著明に抑制された。

本研究により心筋細胞において Homer 1b, c は常に一定量発現しているのに対し、Homer 1a は未刺激状態では発現がほとんどみられず、心筋肥大刺激によって顕著に発現が誘導されることが明らかとなった。さらに、この発現誘導は MAP キナーゼを介した経路により伝達されることが判明した。本研究は Homer 1 の心筋細胞における発現様式とその機序をはじめて明らかにしたものであり、Homer 1 が心肥大シグナル制御に関与する可能性を示唆したものである。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Homer 蛋白は神経細胞において、膜蛋白や細胞質蛋白と結合して複合体を形成しシグナル伝達を制御しているとされている。その中で Homer 1 スプライス変異型の Homer 1a は刺激により転写される蛋白で、Homer 同士 の結合に必要な C 末端を欠くため、複合体を解除する方向に働く。Homer 蛋白が心筋細胞で発現していることは知られているがその挙動は解明されていない。本研究では心筋細胞における Homer 1a の mRNA の発現様式を検討した。培養仔ラット心筋細胞において Homer 1a, b, c の 3 つのスプライス変異型はすべて発現していたが、Homer 1a の発現は未刺激状態では低値であった。ところが endothelin-1, phenylephrine, isoproterenol, angiotensin-II といった心筋肥大惹起物質により Homer 1a の発現はすみやかに上昇し、なかでも endothelin-1 による誘導が最も強く、約 2 時間後に最大となった。この endothelin-1 による Homer 1a 発現誘導は、PKC や IP3 受容体の阻害薬では影響を受けず、ERK の阻害薬により著明に抑制された。

以上の研究は Homer 蛋白の心筋細胞における発現様式をはじめて明らかにしたものであり、心肥大の分子機構解明に寄

与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は平成18年6月14日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。