

氏 名	たか はし のぶ き 高 橋 伸 基
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1879 号
学位授与の日付	平 成 17 年 3 月 23 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	Hypertrophic responses to cardiotrophin-1 are not mediated by STAT3, but via a MEK5-ERK5 pathway in cultured cardiomyocytes (Cardiotrophin-1 に対する培養心筋細胞の肥大反応は STAT3 ではなく MEK5-ERK5 経路を介する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 北 徹 教 授 野 間 昭 典 教 授 長 澤 丘 司

論 文 内 容 の 要 旨

臨床的に、心肥大は心不全発症の独立した危険因子であることが知られている。心筋細胞肥大を惹起する因子の一つに angiotensin II (AII) があるが、近年 ACE 阻害薬や AII 受容体拮抗薬が心不全発症および増悪の予防に有効であることが明らかにされてきた。一方、AII のような G 蛋白を介する心筋細胞肥大因子とは別に、gp130 を介して性質の異なる心筋細胞肥大を惹起する因子として interleukin-6 (IL-6) 関連サイトカインが知られている。IL-6 関連サイトカインの臨床的意義については不明な点が多く、動物実験レベルでは IL-6 関連サイトカインの心肥大や心不全への関与を示唆する知見が集積されつつあるが、その心筋細胞に対する分子生物学的な作用機序は十分には理解されていない。そこで本研究では、代表的な IL-6 関連サイトカインである cardiotrophin-1 (CT-1) を用いて、心筋細胞肥大作用における各種細胞内情報伝達系 (JAK-STAT 系, MEK-ERK 系等) の意義について検討した。

ウィスターラット新生仔の心室より分離・調製した培養心筋細胞において、CT-1 (10^{-8} mol/l) は STAT3 をリン酸化すると共に、肥大反応 (蛋白合成亢進, BNP 分泌亢進, 細胞面積増大) を惹起した。adenovirus vector を用いて心筋細胞内に過剰発現させた dominant-negative STAT3 は、CT-1 刺激に伴う STAT3 のリン酸化を抑制したが、CT-1 の肥大反応は抑制しなかった。一方、STAT の活性化により誘導される内因性の STAT 阻害分子 SOCS (suppressor of cytokine signaling) は、CT-1 刺激に伴う STAT3 のリン酸化を抑制すると共に CT-1 の肥大反応も抑制した。以上より、CT-1 の心筋細胞肥大反応は STAT3 以外の情報伝達系を介して誘導され、SOCS は STAT3 のみでなく他の情報伝達系も抑制することにより CT-1 の肥大反応を抑制することが示唆された。

培養心筋細胞において、CT-1 は STAT3 のみでなく、MEK1/2-ERK1/2 および MEK5-ERK5 系も活性化させた。また SOCS の過剰発現は、CT-1 刺激に伴う ERK1/2 および ERK5 のリン酸化を抑制した。MEK1 の阻害薬として知られる PD98059 は、低濃度 ($\sim 10 \mu\text{mol/l}$) から CT-1 刺激に伴う ERK1/2 のリン酸化を抑制したが、ERK5 のリン酸化には影響しなかった。しかし、高濃度 ($30 \mu\text{mol/l}$ 程度) では ERK1/2 と共に ERK5 のリン酸化も抑制した。この反応と相関するよう、PD98059 は低濃度では CT-1 刺激に伴う肥大反応を抑制しなかったが、高濃度では CT-1 の肥大反応を抑制した。更に、dominant-negative MEK1 の過剰発現は CT-1 刺激に伴う肥大反応を抑制しなかったが、dominant-negative MEK5 の過剰発現は CT-1 の肥大反応を抑制した。

以上より、CT-1 は STAT3 や MEK1/2-ERK1/2 系ではなく、MEK5-ERK5 系を介して心筋細胞肥大反応を惹起することが明らかになった。IL-6 関連サイトカインによる心筋細胞肥大が AII などによる心筋細胞肥大とは異なる新しい分子機序を介して発現する可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では、gp130 を介する心筋細胞肥大因子として知られる cardiotrophin-1 (CT-1) の肥大作用の分子機構を明らかにするために、ラットの培養心筋細胞を用いて各種細胞内シグナルの意義を検討した。

CT-1 は STAT3 の活性化および肥大反応（細胞面積増大，蛋白合成亢進，BNP 分泌亢進）を惹起した。dominant-negative (dn) STAT3 は，CT-1 による STAT3 の活性化を抑制したが，肥大反応は抑制しなかった。一方，内因性 STAT 阻害分子 SOCS は，STAT3 の活性化も肥大反応も抑制した。

CT-1 は STAT3 のみでなく，MEK1/2-ERK1/2 および MEK5-ERK5 も活性化した。また SOCS は，ERK1/2 および ERK5 の活性化を抑制した。PD98059 は，低濃度から ERK1/2 の活性化を抑制したが，ERK5 の活性化には影響しなかった。しかし，高濃度では ERK5 の活性化も抑制した。これらの PD98059 濃度依存性の ERK 抑制結果を反映して，PD98059 は低濃度では肥大反応を抑制しなかったが，高濃度では肥大反応を抑制した。更に，dnMEK1 は肥大反応を抑制しなかったが，dnMEK5 は肥大反応を抑制した。

以上より，CT-1 は MEK5-ERK5 経路を介して心筋細胞肥大反応を惹起することが明らかになった。

以上の研究は心筋肥大の分子機構の解明に貢献し，心肥大・心不全の治療法の発展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17年3月2日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け，合格と認められたものである。