

京都大学	博士（医学）	氏 名	南 丈也
論文題目	Reciprocal expression of MRTF-A and myocardin is crucial for pathological vascular remodeling in mice (MRTF-A と myocardin の相反的発現変化のマウス病的血管リモデリングにおける重要性)		
(論文内容の要旨)			
動脈硬化を基盤とした血管病変は、生活習慣病の中核となる病態の一つであり、新規治療標的の同定が望まれる。血管病変形成過程でみられる病的血管リモデリングには、分化型から脱分化型への形質転換による血管平滑筋の増殖や遊走能の亢進などの病的変化が重要な役割を果たすが、そこに係る細胞内シグナル伝達、転写調節経路に関しては不明な点が多い。myocardin family に属する転写共役因子 myocardin-related transcription factor-A (MRTF-A) は、心血管系の分化や病態形成に関与する転写因子 serum response factor (SRF)を強力に活性化する。myocardin が心血管組織特異的に発現し核内に局在するのに対し、MRTF-A は各臓器に発現し、細胞質と核の両方に存在しており、細胞外からの刺激による small G 蛋白 Rho 活性化により核内に移行し SRF を活性化する。Rho シグナルは病的血管リモデリングへの関与が知られているが、MRTF-A の血管病変形成における役割は明らかでなかった。 本研究では MRTF-A の病的血管リモデリングにおける役割とその新規治療標的としての可能性に関して検討を行った。マウス大腿動脈ワイヤー傷害モデルにおける新生内膜や、高コレステロール食負荷 ApoE ノックアウトマウスでの動脈硬化巣などの血管病変において、MRTF-A と myocardin の発現を解析したところ、これら血管病変にて MRTF-A 発現が有意に増加し、逆に myocardin の発現は顕著に抑制されていた。MRTF-A ノックアウトマウスにおいてこれら血管病変を作製したところ、対象マウスに比して血管病変形成が有意に抑制されていた。MRTF-A ノックアウトマウスの傷害血管や、MRTF-A をノックダウンした培養血管平滑筋細胞(VSMC)では、vinculin、matrix metalloproteinase-9 やintegrin-β1 などの細胞遊走能制御に重要な複数の SRF 標的遺伝子の発現が低下しており、実際、VSMC における MRTF-A ノックダウンは、細胞外刺激による VSMC の細胞遊走能・増殖能亢進を減弱させた。 これらの結果から、myocardin 発現の低下した、病的血管でみとめられる脱分化型血管平滑筋細胞において、MRTF-A 発現亢進が細胞遊走・増殖に必要な SRF 活性の維持と外的刺激に対する反応性の獲得に重要な役割を果たすことが示された。次に血管病変における MRTF-A 発現亢進機序を検討したところ、myocardin および SRF により発現維持される micro RNA-1(miR-1)が、MRTF-A 遺伝子 3' 非翻訳領域に存在する miR-1 標的シーケンスを介して MRTF-A 発現を抑制していることが明らかとなり、VSMC 脱分化に伴う miR-1 発現低下によるこの抑制の解除が MRTF-A 発現亢進に関与することが示された。さらに MRTF-A 阻害作用を有する低分子化合物 CCG-1423 の投与は、マウスのワイヤー傷害血管における新生内膜増殖および ApoE ノックアウトマウスにおける動脈硬化病変形成を有意に抑制した。 本研究により、脱分化型血管平滑筋における、myocardin および miR-1 発現低下を介した MRTF-A 発現亢進の病的血管リモデリングにおける意義が証明され、MRTF-A 阻害が動脈硬化などの血管傷害に対する新たな治療法となりうる可能性が示唆された。			

（論文審査の結果の要旨）			
血管病変形成に係わる病的血管リモデリングには、血管平滑筋の分化型から脱分化型への形質転換が重要である。本研究では、転写因子 serum response factor (SRF)の補助活性化因子である myocardin family に属する myocardin-related transcription factor-A (MRTF-A)の血管平滑筋形質転換における意義が検討された。マウス大腿動脈ワイヤー傷害や高脂肪食負荷 ApoE ノックアウトマウス(KO)の病的血管にて MRTF-A 発現が増加し、分化型血管平滑筋に発現する myocardin の発現は抑制された。MRTF-A KO では、対象マウスに比してこれら血管病変形成が有意に抑制された。MRTF-A KO の傷害血管では、vinculin などの細胞遊走能制御に重要な複数の SRF 標的遺伝子の発現が対象群と比し低下した。MRTF-A をノックダウンした培養血管平滑筋細胞でもこれら遺伝子の発現が低下し、細胞遊走能・増殖能が減弱した。血管病変での MRTF-A 発現亢進には、MRTF-A 発現を抑制する microRNA-1 の血管平滑筋脱分化に伴う発現低下が関与していた。さらに MRTF-A 阻害作用を有する CCG-1423 投与は、マウスの血管病変形成を抑制した。			
以上の研究は、血管病変形成の分子機序の解明に貢献し、心血管病の予防及び治療法開発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みとめる。			
なお、本学位授与申請者は、平成25年1月15日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格とみとめられたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			