

Interaction between cardiac myosin-binding protein C and formin Fhod3

松山, 翔

<https://hdl.handle.net/2324/2198515>

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

(別紙様式2)

氏名	松山 翔			
論文名	Interaction between cardiac myosin-binding protein C and formin Fhod3			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	筒井 裕之
	副査	九州大学	教授	福井 宣規
	副査	九州大学	教授	伊藤 隆司

論文審査の結果の要旨

心筋ミオシン結合タンパク質 C (cMyBP-C) の突然変異は、家族性肥大性心筋症の主要な原因のひとつである。cMyBP-C は、A-バンドを含むミオシンの C-ゾーンにおいて cross-bridge 調整を介して心機能を調節すると考えられているが、cMyBP-C が機能するメカニズムについてはいまだはっきりしない。申請者らは、新規の cMyBP-C 結合タンパク質として、心臓のサルコメアの形成および維持に必須のアクチン調節因子であるフォルミン Fhod3 を同定した。cMyBP-C の心臓特異的 N 末端 Ig 様ドメインは、Fhod3 の心臓特異的 N 末端領域と直接相互作用する。cMyBP-C 結合領域を欠く Fhod3 非心臓型バリエーションが C ゾーンに局在できなかつたことから、この結合が Fhod3 の C ゾーンへの局在を決定していると考えられた。逆に、Fhod3 心臓型バリエーションは、肥大型心筋症の表現型を示す cMyBP-C 欠損マウスの C ゾーンに局在できなかつた。cMyBP-C 欠損マウスにおける心筋症様表現型は、Fhod3 の過剰発現によりサルコメアの整合性の欠損を伴い増悪し、Fhod3 タンパク質レベルの低下により部分的に改善されたことから、Fhod3 が誤った部位に局在化する cMyBP-C 欠損の状態下では Fhod3 が心機能に有害な作用を有することが示唆された。これらの知見は、Fhod3 が cMyBP-C 関連心筋症の病因に寄与する可能性を示唆するとともに、Fhod3 が cMyBP-C 介在性の心機能制御に直接結合を介して深く関わっていることを示唆している。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。