

The actin-organizing formin protein Fhod3 is required for postnatal development and functional maintenance of the adult heart in mice

牛島, 智基

<https://hdl.handle.net/2324/2236117>

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	牛島 智基			
論文名	The actin-organizing formin protein Fhod3 is required for postnatal development and functional maintenance of the adult heart in mice			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	伊藤 隆司
	副査	九州大学	教授	筒井 裕之
	副査	九州大学	教授	目野 主税

論文審査の結果の要旨

心臓の発達と機能には、高度に組織化された収縮装置であるサルコメアにおけるアクチンとミオシンの相互作用が必要である。直鎖状のアクチン線維形成を制御するフォルミンの一種である Formin homology 2 domain-containing 3 (Fhod3) によるサルコメア構築は、胎仔期の心臓発生に必須であるが、新生仔期や成体における Fhod3 の役割は不明のままであった。

申請者らは、Fhod3 ノックアウト(KO)による胎生致死性を回避するため、Fhod3 の flox マウスを作出した。このマウスで周産期に心臓特異的に Fhod3 を KO したところ、重篤な筋原線維の障害を伴う心拡張を示して出生後約 10 日で死亡したことから、出生後の心臓発達における Fhod3 の重要性が示された。一方、成体期にタモキシフェン誘導法を用いて心臓特異的に Fhod3 を KO したところ、致死性は示さずサルコメア構造にも異常を示さなかった。しかし、軽度の心肥大と心機能障害が認められ、長期経過すると心臓リモデリングの進行が観察された。また、成体期に Fhod3 を KO したマウスに、持続的な高血圧と心肥大を誘導する $\alpha 1$ -アドレナリン受容体アゴニストであるフェニレフリンを投与したところ、胎児性心臓関連遺伝子群の発現誘導等の心負荷に対する応答が対照マウスよりも顕著に起こったことから、Fhod3 が成体心臓における心肥大を制御することが示唆された。

以上の結果は、Fhod3 の出生後の役割を明らかにしたものであり、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においては、まず研究目的・方法・実験結果などについて申請者に説明を求めた。続いて、各調査委員が様々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の質問を行なったが、いずれについても概ね満足すべき回答を得た。よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。