

CDK1阻害に伴う線維芽細胞におけるTGF- β の抑制を介して心肥大と心線維化が軽減する

山本, 泰史

<https://hdl.handle.net/2324/7363649>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : やむを得ない事由により本文ファイル非公開 (4)



(別紙様式2)

| | |
|--------|--|
| 氏名 | 山本 泰史 |
| 論文名 | CDK1阻害が線維芽細胞におけるTGF- β の抑制を介して心線維化と心肥大を軽減する |
| 論文調査委員 | 主査 九州大学 教授 神吉 智丈 副査 九州大学 教授 山浦 健 副査 九州大学 教授 塩瀬 明 |

論文審査の結果の要旨

サイクリン依存性キナーゼ (Cyclin dependent kinase, CDK) の活性化は、肝臓や皮膚など複数の臓器で線維化に関与している。しかし、心筋線維化におけるCDKの病態生理学的役割はこれまで明らかにされていなかった。本研究の目的は、CDK1 (主要なCDKアイソフォーム) が心筋線維化を促進するかどうかを探索し、もしそうであればその下流メカニズムを解明することにあった。アンジオテンシンII (Ang II, 1.44 mg/kg/日) または生理食塩水をC57BL/6マウスに1週間継続的に注入し、それぞれ特異的CDK1阻害剤 (Ro-3306, 2 mg/kg/日、隔日投与) の腹腔内投与群および非投与群に分類した。Ang IIは体重当たりの左室壁厚および心重量を増加させ、Ro-3306はこれらの肥大表現型を血圧に変化を及ぼすことなく軽減した。組織学的解析により、Ro-3306はAng IIが投与された心臓における間質線維化のみならず心筋細胞肥大も改善し、Col1a1、Col3a1、NppaのmRNAレベルの抑制を伴うことが示された。Ang IIはCDK1、CDK1基質のリン酸化、ならびに心筋線維化と肥大の重要な媒介因子であるTGF- β を増加させ、Ro-3306はそれらを抑制した。また、Ro-3306は横行大動脈縮窄による圧負荷に起因する心筋線維化および肥大も軽減し、TGF- β の減少を伴った。

Ro-3306によるCDK1阻害または小分子干渉RNAによるCDK1のノックダウンによって、心線維芽細胞においてAng II誘導性TGF- β 増加が抑制されたが、心筋細胞においては抑制されなかった。一方で、CDK2のノックダウンやCDK4/6阻害剤は、心線維芽細胞におけるTGF- β レベルには影響を与えなかった。Ang IIで処理した線維芽細胞の培養上清液は心筋細胞の肥大を引き起こしたが、CDK1がノックダウンされた線維芽細胞の培養上清液はそのような心筋肥大効果を示さなかった。さらに、TGF- β 抗体は線維芽細胞由来の培養上清液によって引き起こされた心筋細胞の肥大効果を打ち消した。結論として、CDK1の阻害は、線維芽細胞におけるTGF- β の抑制と、心筋細胞に対するその傍分泌効果を介して病的な心筋線維化および心筋肥大を軽減すると考えられた。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な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、試験は合格と決定し、博士 (医学) の学位に値すると認める。

なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。