

論文審査の要旨 (甲)

申請者領域・分野 氏名	循環病態科学領域循環病態内科学教育分野 氏名 金城貴彦
指導教授氏名	奥村 謙
論文審査担当者	主 査 村上 学 副 査 下田 浩 副 査 福田 幾夫
(論文題目) Enhanced p122RhoGAP/DLC-1 expression can be a cause of coronary spasm (p122RhoGAP/DLC-1発現亢進は冠攣縮の原因となりうる)	
(論文審査の要旨)	
<p>【背景および目的】 冠攣縮性狭心症 (CSA) 患者では Phospholipase C (PLC) - δ1活性が高い。CSA患者より得られた培養皮膚線維芽細胞において、ほぼ全例でPLC-δ1活性化因子であるp122RhoGAP/DLC1の発現が亢進している。本研究ではp122RhoGAP/DLC1遺伝子過剰発現マウス (TG) を作製し、冠攣縮の原因となりうるかについて検討した。</p> <p>【結果】 TGのp122RhoGAP/DLC1発現: TGでは野生型 (WT) に比較してp122RhoGAP/DLC1の遺伝子発現が亢進していた。TGから採取した大動脈ではWTに比較してp122RhoGAP/DLC1のタンパク発現が4.4倍亢進していた。マウス心臓切片の免疫蛍光染色では冠動脈平滑筋に一致してp122RhoGAP/DLC1が染色され、冠動脈平滑筋細胞でもp122RhoGAP/DLC1が発現していることが確認された。TGから培養した血管平滑筋細胞 (VSMC) では膜分画では1.43倍、細胞全体では2.38倍、PLC活性が亢進していた。エルゴメトリン投与によりTGではより高頻度でST上昇が観察された。ランゲンドルフ灌流心ではTGではエルゴメトリンにより灌流圧の上昇を認めたが、WTでは認めなかった。マイクロフィルではエルゴメトリン灌流後のTGの冠動脈では局所の冠攣縮を認めた。</p> <p>【考察】 CSA患者では冠動脈のbasal toneが亢進しており、さらにアセチルコリンやエルゴメトリン投与により冠攣縮が惹起される。血管平滑筋特異的にp122RhoGAP/DLC1を発現させたTGを作製し検討した。TGから培養したVSMCのPLC活性は亢進していた。心電図変化、ランゲンドルフ灌流心、マイクロフィルの3つの方法により、TGではエルゴメトリン刺激により冠攣縮が引き起こされることを明らかにした。本研究からp122RhoGAP/DLC1の発現亢進が、CSA患者における冠攣縮発症の原因となりうることを示されており、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	PLOS ONE