

## 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 成田 憲紀	循環病態内科学教育研究分野
指導教授氏名	富田 泰史	
論文審査担当者	主 査 今泉 忠淳 副 査 田坂 定智	副 査 福田 幾夫
<p>(論文題目)</p> <p>Involvement of <math>\beta</math>-Arrestin in Endothelin Receptor Signaling : A Possible Role in the Pathogenesis of Pulmonary Arterial Hypertension</p> <p>(エンドセリン受容体シグナル伝達における <math>\beta</math> アレスチンの役割: 肺高血圧症の新たな病態解明に向けて)</p>		
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>エンドセリン(ET) は強力な血管収縮物質であり、G 蛋白質共役受容体 (GPCR) スーパーファミリーに属するエンドセリン受容体 (ET-R) を介してその生理作用を発揮する。肺高血圧症は肺動脈の進行性の狭窄、線維化を特徴とする難治性の疾患であり、現在 ET-R 拮抗薬が臨床で使用されている。<math>\beta</math>-Arrestin は GPCR の再利用に関与する分子として発見された分子であるが、様々な細胞内の反応を制御することが知られている。しかし、ET-R 下流のシグナル伝達における役割は明らかになっていない。本研究の目的は、ET-R 下流のシグナル伝達における <math>\beta</math>-Arrestin の役割を明らかにすることである。まず、HEK293 細胞を培養し、siRNA を用いて <math>\beta</math>-Arrestin 1 または <math>\beta</math>-Arrestin 2 をノックダウンし、ET 処理 (10 nM) による extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2 のリン酸化をウエスタンブロット法で調べた。その結果、<math>\beta</math>-Arrestin 1 または <math>\beta</math>-Arrestin 2 のノックダウンによって、ET 刺激後 5 分後および 10 分後における ERK 1/2 のリン酸化が増強した。また、ET 刺激による ERK 1/2 のリン酸化増強は、細胞を Protein kinase C (PKC) 阻害薬 Ro318425 (1 <math>\mu</math>M) または epidermal growth factor receptor (EGFR) 阻害薬 AG1478 (1 <math>\mu</math>M) で前処理することにより抑制された。さらに、細胞に GFP-tagged EGFR を強制発現し、ET 処理による細胞内局在の変化を調べた。その結果、EGFR は、ET 刺激前は細胞膜に局在していたが、ET 刺激後には細胞内へ移動し、集簇化した。以上から、ET-R 下流のシグナル伝達において、ERK1/2 のリン酸化は、<math>\beta</math>-Arrestin によって抑制され、一方、PKC および EGFR によって正に制御されることが示された。ERK 1/2 のリン酸化は組織の線維化や細胞の増殖を促進することが報告されており、<math>\beta</math>-Arrestin が肺高血圧症の病態形成の抑制に関与している可能性が示唆された。</p> <p>本研究は、<math>\beta</math>-Arrestin が ET-R 下流のシグナルによる ERK1/2 のリン酸化を抑制することを示した意義のある研究である。さらに、本論文はすでに下記の学術雑誌に受理されている。以上から、本研究は学位授与に値する。</p>		
公表雑誌等名	弘前医学 第 69 巻 掲載予定	