

学位論文審査結果の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 臨床医学系講座 循環器・腎臓内科学分野	氏 名	澤 暎
審 査 委 員	主 査 西村 有平 副 査 坂東 泰子 副 査 山中 恵一		
<p>(学位論文審査結果の要旨)</p> <p>Myosin Light Chain Phosphatase Plays an Important Role in Cardiac Fibrosis in a Model of Mineralocorticoid Receptor-Associated Hypertension</p> <p>【主論文審査結果の要旨】</p> <p>著者らは論文において下記の内容を述べている。</p> <p>【背景】ミオシンホスファターゼ ターゲット サブユニット 2 (MYPT2) は心筋ミオシンホスファターゼの重要な調節サブユニットである。ミオシンホスファターゼはミオシン軽鎖 (MLC) の脱リン酸化を制御する。最近の研究では、ミネラルコルチコイド受容体 (MR) 関連高血圧症に、平滑筋における RhoA/Rho キナーゼ/MYPT1 シグナルが関係していることが報告されている。本研究の目的は MR 関連高血圧症において、心筋細胞の MYPT2 の役割を検討することである。</p> <p>【方法】心筋ミオシンリン酸化ホスファターゼ (MLCP) と connective tissue growth factor (CTGF) に対するアルドステロン刺激の影響を評価するために、HL1 マウス心筋細胞を用いて、アルドステロン (Ald) 刺激を行い、結合組織成長因子 (CTGF)、MYPT2、MLC のリン酸化レベルに対する影響を濃度依存性・時間依存性に検討した。また心筋特異的 MYPT2 ノックアウトマウスを作成し、同マウスとその野生型マウスに対して、片腎摘出を行い、高塩分食 (8% NaCl 含有) 給餌下に、アルドステロンの持続投与 (0.15 μg/h での4週間皮下注射) を行い、MR 関連高血圧モデルを作成した。これらマウスモデルに対し、ストレイン解析を含む心エコー検査による心機能解析実施し、その後心筋組織を採取し、ウェスタンブロット、病理組織解析を行い心筋リモデリング及び心筋ミオシンリン酸化への影響を比較評価した。</p> <p>【結果】 Ald は HL1 細胞に対して CTGF および MYPT2 の蛋白発現量を上昇させ、MLC のリン酸化レベルを低下させた。心筋特異的 MYPT2 ノックアウトマウスでは、触媒サブユニット PP1B の発現も低下し、MLC のリン酸化レベルが上昇した。Ald 刺激により血圧上昇や心肥大の程度、MR の核内移行は野生型と同程度であったが、</p>			

心臓線維化は心筋特異的 MYPT2 マウスでは抑制され、CTGF の上昇度も軽減していた。心エコーのストレイン解析で、MYPT2 ノックアウトマウスでは心機能の低下が軽減していた。

【結論】本研究により、アルドステロンは、MYPT2 依存性に心筋 MLCP 発現を抑制し、その結果 MLC リン酸化レベルを上昇するとともに心臓線維化を増加することが明らかとなった。

本論文は、心筋 MLCP が、ミネラルコルチコイド受容体関連高血圧症における、心不全および心臓の線維化の治療標的となることを示した論文であり、学術上極めて有益であり、学位論文として価値あるものと認めた。

Journal of the American Heart Association 13(5):e032828.

Published: Mar 5, 2024

doi: 10.1161/JAHA.123.032828

Zhe Ye, MD; Ryuji Okamoto, MD, PhD; Hiromasa Ito, MD, PhD; Rie Ito, BScAgr; Keishi Moriwaki, MD, PhD; Mizuki Ichikawa, MD; Lupiya Kimena, MD; Yusuf Ali, PhD; Masaaki Ito, MD, PhD; Celso E. Gomez - Sanchez, MD; Kaoru Dohi, MD, PhD