

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号	医博甲第 2604 号	氏名	永田 庸二
	論文審査担当者	主査	多久和 陽
		副査	竹村 博文
			山本 靖彦

学位請求論文

題名 ゼブラフィッシュを用いた ATP 産生関連分子 USMG5 の拡張型心筋症の発症進展に与える影響について

掲載雑誌名 Scientific Reports. 2017 Dec 12; 7(1): 17417.
平成 29 年 12 月掲載

近年ATP合成酵素の構成分子であるdiabetes-associated protein in insulin-sensitive tissue (DAPIT)の発現がミトコンドリアのATP産生を調節し、細胞の恒常性維持に関与することが報告されたが、DAPITの心不全の発症進展に与える影響に関してはこれまで不明であった。本研究ではゼブラフィッシュを用いて、DAPITをコードするゲノムDNAであるupregulated during skeletal muscle growth 5 (USMG5)の発現調節実験を行い、拡張型心筋症をはじめとする心不全の発症進展にDAPITが果たす役割について検討した。

非虚血性心筋症の不全心筋を対象としたトランスクリプトーム解析(n=8)において、心筋における USMG5 の発現量はナトリウム利尿ペプチドの発現量と正の相関関係を示す傾向が認められた($r = 0.40$, $p = 0.08$)。続いて hspGFF3A strain ゼブラフィッシュ胚に Morpholino oligonucleotide (MO) をマイクロインジェクションすることで USMG5 のノックダウンモデル(USMG5-MO group, n=19)を作成した。その結果 Control-MO を投与した群(Control-MO group, n=21)と比較して、USMG5-MO group では顕著な心囊の拡大 ($60520 \pm 16872 \mu\text{m}^2$ vs. $32962 \pm 6295 \mu\text{m}^2$, $p < 0.0001$) および心室径短縮率の低下 ($16.5 \pm 4.7\%$ vs. $22.0 \pm 6.0\%$, $p = 0.003$) を認めた。定量的 PCR の結果 Control-MO group と比較して USMG5-MO group では、ナトリウム利尿ペプチド前駆体である natriuretic peptide precursor a (nppa) および nppb の発現が有意に上昇しており、心不全の表現型として矛盾しない所見が得られた。

ATP 合成酵素の構成分子である USMG5 のノックダウンにより、ゼブラフィッシュにおいて拡張型心筋症に矛盾しない心不全の表現型が得られた。この結果は、ATP 合成酵素の機能障害が心筋の機能障害ひいては拡張型心筋症の発症進展に影響を与える可能性があることを示唆する知見と考えられた。本研究の成果は将来的に、拡張型心筋症の病態解明およびATP構成酵素への介入に着目した新規心不全治療薬の開発に寄与することが期待される。以上より、本研究は、本学の学位授与に値すると評価された。