

[課程－2]

審査の結果の要旨

氏名 石塚 理人

本研究は、心臓に多く遺伝子発現し、 β -arrestin とのみ共役する **biased receptor** とされている **CXC** ケモカイン受容体 7 (**CXCR7**) の、心不全病態における役割を示すため、主にコンディショナルノックアウトマウスへ心不全モデルを作成し解析したもので、下記の結果を得ている。

1. 新生仔ラット心筋細胞の **CXCR7** 遺伝子発現が、新生仔ラット線維芽細胞と比較し多いこと、**CXCR7** アゴニスト: **TC14012** で新生仔ラット心筋細胞を刺激することで **ERK** リン酸化が上昇することを示した。
2. マウス心臓の一細胞解析により、心筋細胞に遺伝子発現するケモカイン受容体のほとんどが **CXCR7** であること、また血管内皮細胞や線維芽細胞にも発現していることを示した。
3. マウス心臓の一細胞解析により、圧負荷心不全モデルで心筋細胞における **CXCR7** の遺伝子発現が増加することを示した。心筋梗塞モデルにおいて、遠隔領域より周辺領域、梗塞領域で **CXCR7** の遺伝子発現が多いことを示した。
4. 心筋細胞特異的 **CXCR7** ノックアウトマウスに圧負荷心不全モデルを作成した結果、心不全増悪傾向を認めたものの有意差は認めなかった。血管内皮細胞特異的、あるいは線維芽細胞特異的 **CXCR7** ノックアウトマウスでは増悪傾向も認めなかった。
5. 心筋細胞特異的 **CXCR7** ノックアウトマウスに心筋梗塞モデルを作成することで、コントロール群と比較し有意な心拡大や収縮能低下をきたすことを示した。
6. 心筋細胞特異的 **CXCR7** ノックアウトマウスでは、心筋梗塞の周辺領域で本来増加する **ERK** リン酸化が、減少していることを示した。

以上、本論文は心筋細胞に発現する **CXCR7** が心筋梗塞に保護的に働いていることを示した。機序として、心筋梗塞の周辺領域で **CXCR7**/ β -arrestin/**ERK** リン酸化シグナルが、抗アポトーシス作用により心筋細胞の生存に寄与している可能性を示唆した。**CXCR7** を標的とした新規心不全治療の開発に繋がる研究であると考える。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。