

[課程一2]

審査の結果の要旨

氏名 原 弘典

本研究は、心筋細胞の分裂機序を解明するために、心筋細胞の増殖を促進する化合物を検索し、下記の結果を得ている。

1. 化合物ライブラリーから **Hippo** 経路での **TEAD reporter** 活性の上昇を指標に一次スクリーニングを行い、さらに、心筋細胞の核合成、核分裂、細胞質分裂を指標とすることで、心筋細胞の増殖を促進する化合物を選択した。その化合物を改変することで心筋細胞を増殖させる新規化合物を合成した。
2. 合成した新規化合物は、培養心筋細胞において、核合成、核分裂、細胞質分裂すべてを増加させ、細胞周期における **S/G2/M** 期にある心筋細胞の割合も増加させることが示された。また、細胞毒性は認めなかった。
3. 化合物の一次スクリーニングで指標とした、**Hippo** 経路での **TEAD reporter** 活性は、合成した新規化合物でも上昇を認めた。そのため、合成した新規化合物は **Hippo** 経路に関与する蛋白へ直接作用することが予想されたが、**Hippo** 経路に関与する蛋白への直接作用は認めなかった。
4. **Hippo** 経路とクロストークすることが知られている **Wnt** シグナル経路の活性を認めた。**Wnt** シグナル経路における作用機序は **GSK3 β** の阻害効果であった。
5. 合成した新規化合物は、**Hippo** 経路、**Wnt** シグナル経路に作用する以外に、抗酸化に関連する遺伝子の発現も増加させた。

以上、本論文は、心筋細胞増殖を促進する化合物を合成し、**Hippo** 経路における **TEAD** を介した転写の活性化、**Wnt** シグナル経路の活性化作用を持つことを示した。心筋細胞の分裂を促進し、心筋を再生させる薬剤は開発されていない。本論文での新規化合物は、今後、医療へ応用されることが期待でき、学位の授与に値するものと考えられる。