

論文の内容の要旨

論文題目：心不全における HtrA3 の果たす役割の解明

候 聡志

心不全に関する研究は以前から心筋細胞を中心としたものが主流であったが、近年では様々な非心筋細胞も心不全の発症や進展に大きく寄与していることが徐々に明らかになりつつある。本研究では、近年急速に発展してきた一細胞トランスクリプトーム解析技術を応用し、健常時及び圧負荷心不全時での非心筋細胞の遺伝子発現応答変化を解明し、トランスクリプトームに基づいた細胞集団分類を試みた。

心臓からの非心筋細胞の単離及び一細胞解析技術を確立した後、一細胞 RNAseq の結果に基づいて非心筋細胞を大きく血管内皮細胞、線維芽細胞、平滑筋細胞、白血球細胞の 4 群に分類し、その各々における特徴的な遺伝子ネットワークを同定した。このうち、線維細胞の遺伝子ネットワークの中で、特に機能が未知であり、かつヒト心不全患者心の RNAseq でも発現量が増加している HtrA3 に着目し、その機能の解明を目指して研究を進めていった。

マウス心臓における HtrA3 の *in situ hybridization* によるイメージングの結果、HtrA3 は心臓線維芽細胞特異的に発現する遺伝子であることが証明された。HtrA3 ノックアウトマウスは圧負荷に対して脆弱であり、圧負荷をもたらす横行大動脈縮窄術を行うとコントロールの野生型マウスと比較して生存率が低下した。

ウスと比較して心機能が大幅に損なわれることが判明し、組織学的には過剰な線維化や心筋細胞肥大を示した。また *in vitro* の生化学的実験により、HtrA3 は TGF β シグナルを負に制御することが明らかになった。以上から HtrA3 は心臓線維芽細胞で発現して TGF β シグナルを調整することで、心保護的に作用することが示唆された。