

審査の結果の要旨

氏名 候 聡志

本研究は一細胞解析の技術を用いて健常時及び心不全時における非心筋細胞の遺伝子発現情報解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 固形臓器からの一細胞解析は臓器別に細胞の単離方法を工夫する必要があるが、本研究ではマウス心臓における非心筋細胞に対して一細胞 RNA-seq を行うための手技を確立した。その結果、非心筋細胞を遺伝子発現情報によって定義することが可能となり、各細胞集団に特徴的な遺伝子発現制御ネットワークが明らかとなった。
2. 線維芽細胞の遺伝子ネットワーク構成要素の一つである **HtrA3** に着目して解析を行った。心臓組織標本を用いた **HtrA3** の RNA in situ hybridization により、**HtrA3** は心臓線維芽細胞で発現していることが確認された。線維芽細胞の初代培養を用いた Western blotting の解析結果から **HtrA3** は TGF β 1 の分解を介して TGF β シグナル活性を抑制していることが分かった。
3. **HtrA3** ノックアウトマウスの解析では、**HtrA3** の欠失によりマウスの心室壁肥厚が生じることが判明した。また、同様の圧負荷条件下では **HtrA3** ノックアウトマウスは過剰な心拡大、収縮能低下を示した。組織学的解析から、**HtrA3** ノックアウトマウスでは病的な心臓リモデリング、線維化が生じており、また in vitro の解析に合致して、TGF β シグナルの過剰化が認められた。

以上、本論文はマウス心臓における非心筋細胞の一細胞解析を初めて報告し、その解析結果から心臓線維芽細胞で発現している **HtrA3** という機能未知の遺伝子に着目し、その役割を解明した。本研究は心臓の恒常性維持や心不全発症に関する非心筋細胞の役割解明に斬新な観点から解析を試み、その解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。