

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 早野 真司

論 文 題 目

Akt-dependent Girdin phosphorylation regulates repair processes after acute myocardial infarction

(Akt依存性のGirdinのリン酸化は急性心筋梗塞後の治癒過程を制御する)

論文審査担当者

主 査


委員

名古屋大学教授

碓氷章孝 


委員

名古屋大学教授

古森公浩 

委員

名古屋大学教授

貝淵弘三 

指導教授

名古屋大学教授

室原豊明 

論文審査の結果の要旨





本研究では、心臓における Girdin の発現および機能について検討した。Girdin は心臓線維芽細胞に発現しリン酸化され、そのリン酸化は心臓線維芽細胞の増殖及び遊走能を制御していた。Girdin のリン酸化部位であるセリン 1416 をアラニンに置換した Girdin SA マウスでは心筋梗塞領域での心臓筋線維芽細胞数とコラーゲン量が抑制され、心臓破裂が高頻度で発生し生命予後が不良であった。Girdin リン酸化阻害による不十分な組織修復が不良な生命予後につながると考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 心筋梗塞後の組織修復は急性期と慢性期では異なり、本研究では主に心筋梗塞急性期を中心に検討した。急性期に Girdin SA マウスで心破裂が有意に多いため、心筋梗塞慢性期の評価系として本研究方法は適していない可能性がある。この課題の解決方法としては、Girdin コンディショナルノックアウトマウスを新規開発するなど新たな実験系の確立が必要になると思われる。
2. ヒトとマウスの心筋梗塞後の心破裂は厳密には異なる。ヒトでは発症後 1 日目が多いのに対してマウスでは 4 日から 7 日が多い。ヒトでは高齢者に心破裂が多いとされる。マウスでは循環器疾患モデルの多くは週齢 8 週の雄マウスを用いることがスタンダードモデルとされ、本研究もマウス実験の標準的プロトコールを使用している。ヒトの心破裂モデルを模倣するには高齢マウスを使用するなどの工夫が今後必要になる可能性がある。
3. Girdin が網膜血管新生を制御するという以前の研究により、心臓においても Girdin は血管内皮細胞に発現しているとの仮説を立てていたが、今回の検討では血管内皮細胞に発現していることは確認できなかった。また、梗塞領域での血管面積において Girdin SA マウスでは WT マウスと差が無く、Girdin は心筋梗塞後の組織修復に関して血管新生を介していることは確認できなかった。
4. 通常、タンパクのリン酸化レベルは数分程度で最大となる。心臓線維芽細胞をアンジオテンシンなどで刺激する実験では、Girdin のリン酸化は数分で最大値を示している。心筋梗塞後数日に亘り高いリン酸化レベルを示しているが、心筋梗塞後は発症後時間経過とともに集積する細胞が異なる。それぞれの細胞から分泌される刺激因子が異なるため、数日経過後もリン酸化レベルが高値を維持していると推測される。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	早野真司
試験担当者		主査	碓氷章孝  古森公彦  貝淵弘三 	
		指導教授	室原豊明 	

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 心筋梗塞後における組織修復の指標について
2. ヒトとマウスにおける心破裂の差について
3. Girdinと心筋梗塞後の血管新生について
4. Girdinのリン酸化が数日間持続している意義について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、循環器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。