



Title	Periostin as a Novel Factor Responsible for Ventricular Dilatation
Author(s)	葛城, 鳴門
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/45965">https://hdl.handle.net/11094/45965</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	葛城鳴門
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 19106 号
学位授与年月日	平成 17 年 2 月 16 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Periostin as a Novel Factor Responsible for Ventricular Dilation (新規な左心室拡大因子としてのペリオスチン)
論文審査委員	(主査) 教授 金田 安史
	(副査) 教授 松田 嘉 教授 堀 正二

## 論文内容の要旨

## 〔目的〕

Periostin (旧名 Osteoblast Specific Factor 2 (OSF-2)) 遺伝子は従来、マウス骨芽細胞株 MC3T3-E1 細胞に特異的に発現している遺伝子として分離同定された遺伝子として知られていた (Biochem. J. 294, 271-278, 1993)。しかしながら、心肥大後、心不全病態の進行とともに発現誘導が起こることはこれまで知られておらず、特に periostin 遺伝子または periostin タンパク質が心不全病態の進行と共に病態の進行を促進する因子として働くのかまたは病態の進行を抑制する因子として働くのかは現在までのところ全く知られていない。そこで新たな心不全治療剤の開発を目指し、心臓におけるこの遺伝子の発現と心不全病態の関わりを明らかにすることが目的である。

## 〔方法ならびに成績〕

## 1. HVJ-liposome 法を用いた periostin 遺伝子の心臓への導入と過剰発現による検討

## 1-1. 遺伝子導入部位と発現の検討

SD ラット (12 週齢、♂) の心臓に HVJ-liposome 法を用いて His-Myc Tag を付加した periostin 遺伝子を導入し real-time PCR を用いて発現部位を検討した結果、主に左心室壁と中隔壁に導入されていた。導入遺伝子の発現期間は少なくとも約 3 週間は持続し、この導入遺伝子により内在性の periostin 遺伝子の発現が亢進し少なくとも約 12 週間は持続することも明らかとなった。

## 1-2. 過剰発現による心機能と遺伝子発現変化

SD ラット (12 週齢、♂) の心臓に HVJ-liposome 法を用いて periostin 遺伝子を 2 ug/匹、100 ul を 3 箇所に導入し、3、6 および 12 週間後それぞれ心エコー測定、血行動態測定、遺伝子発現解析を行なった。その結果、心エコー測定により導入後 3 週から 12 週にかけて、漸次心拡大および左室壁の菲薄化が起こると共に左室短縮率 (%) FS) が減少することを確認した。血行動態測定においては導入群はコントロール群に比べ LVP、LVdP/dt max および LVdP/dt min が有意に減少し LVEDP は有意に増加した。心臓の断面での心筋細胞の直径を測定すると periostin 遺伝子導入群はコントロール群に比べ週齢に伴って心筋径は減少し、またマッソントリクローム染色においても導入群は纖維化が亢進していた。遺伝子解析においては導入群ではコントロール群に比べ心不全マーカーの

代表である BNP が 1.5~1.8 倍に ET-1 が 2.5~5.4 倍に増加した。以上の結果から periostin 遺伝子は強力な心拡大因子であることが明らかとなった。

## 2. *in vitro* における periostin 遺伝子の機能

*in vitro* の実験にて periostin 遺伝子の発現は心線維芽細胞で特異的に発現することに加え、細胞培養プレートに陽性コントロールとして fibronectin を、また陰性コントロールとして BSA をコートした上に心筋細胞および心線維芽細胞を播種すると心筋細胞では periostin タンパク質上の細胞は有意に伸展が阻害され、また心線維芽細胞においては有意に細胞のプレートへの接着が阻害された。次に、fibronectin をコートしたプレート上に periostin タンパク質を更にコートし心線維芽細胞を播種すると、これも先の結果と同様に有意に細胞のプレートへの接着が阻害された。

## 3. 心不全モデルラットの心臓へのアンチセンスオリゴヌクレオチドの効果

6 週齢で 8 % 食塩負荷した心不全モデルラットである食塩感受性ダールラットの心肥大期から心不全期において real-time PCR 法を用いて periostin 遺伝子が過剰発現していることを確認した。続いてその 11 週齢の心臓に HVJ-liposome 法を用いてアンチセンスオリゴヌクレオチドを投与した結果、有意に生存率が改善されると共に血行動態測定においては LVdP/dt max および LVdP/dt min の減少が有意に抑えられた。

### [ 総 括 ]

肥大心および不全心においては接着阻害作用をもつ periostin 遺伝子が過剰発現することで心拡大の惹起および心機能の低下を招き、発現を抑制することによりその後のリモデリング、心機能の悪化を改善することが明らかとなった。Periostin 遺伝子の発現亢進は心不全の増悪化に関与する新たな因子であり心不全治療薬としてのターゲットに成り得ることが期待される。

## 論文審査の結果の要旨

ペリオスチンは心肥大期から心不全期にかけて発現が亢進する遺伝子として同定し、更にその機能を明らかにする目的でラットの心臓に遺伝子導入を行い、ペリオスチンが強力な心拡大因子であることを明らかにした。また、*in vitro* の系にてペリオスチンが心筋細胞に対して伸展阻害作用および心線維芽細胞に対しては接着阻害作用を有することを確認した。更に心筋細胞とマトリックスの接着を阻害するペリオスチンによって心臓がリモデリングすると仮定し、心拡大期にペリオスチンが過剰発現する食塩感受性ダールラットを用いてペリオスチンのアンチセンスオリゴヌクレオチドを直接心臓に導入し発現を抑制したところ心機能が改善し有意に生存率が改善された。

この論文はペリオスチンの発現亢進が心不全の増悪化に関与する新たな因子であることを突き止め、心不全治療薬としてのターゲットに成り得ることが期待され学位の授与に値することを認める。