The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Activation of endothelial b-catenin signaling induces heart failure
Author(s)	中川, 彰人
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59579
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	中川　彰人
論文題名 Title	Activation of endothelial β-catenin signaling induces heart failure.（血管内皮βカテニンシグナル活性化の心不全病態形成における役割）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

近年血管内皮機能障害が心不全発症機転に関連性があることが報告されているが、その詳細な機序は不明である。血管内皮Wnt/β-cateninシグナルは発生段階における成熟血管の誘導を制御することが知られているが、成体において心血管疾患、特に心不全の発症に関連性があるかどうかは知られておらず、我々は動物モデルを用いて検討を試みた。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

成体で血管内皮細胞特異的な遺伝子調節を試みるため、我々はTamoxifen誘導により血管内皮細胞特異的にCreを発現させることのできる*BmxCreER*^{T2}マウスを用いた。まずこのマウスにCre存在下にEGFPを発現するマウス(CAG-CAT-EGFP)を交配させ、Tamoxifen誘導下に血管内皮細胞特異的にEGFPを発現するレポーターマウス(Bmx/EGFP)を得た。TamoxifenをBmx/EGFPマウス心臓のCD31 FACSではBmxはCD31陽性細胞にのみ発現しており、CD31免疫染色ではBmxは冠動脈内皮細胞及び心内膜に発現するものの、冠静脈および毛細血管内皮ではほとんど発現していなかった。我々はこの*BmxCreER*^{T2}マウスを、Cre存在下にWnt/β-cateninシグナルの細胞質内セカンドメッセンジャーであるβ-cateninを蓄積させることのできる*Ctnnb1*$^{lox(ex3)/lox(ex3)}$マウスに交配し、成体で血管内皮特異的にWnt/ β-cateninシグナルを活性化できるマウス(Bmx/CA)を作成した。CD31 MACSにより、Bmx/CAマウス心臓内皮ではexon3が欠失したことにより低分子量のβ-catcninが発現していることをwestern blotで、Axin2, Lef1等の標的遺伝子mRNAのqPCRによりWnt/β-cateninシグナルが活性化されていることを示した。マウス表現型に関して、Bmx/CAマウスはTamoxifen投与後体血圧に変動はない一方で、左室収縮能が経時的に低下し、投与後40週で全個体が死亡した。Bmx/CAマウス心臓内皮では、上記Wnt標的遺伝子の上昇を認めると共に、心臓保護に重要な役割を担うNeuregulin-1のmRNA発現が著明に低下しており、さらに心筋ではその下流にあたるErbBシグナルのリン酸化が抑制されていた。このNeureguli-1 mRNAの発現低下に関しては、in vitroでのヒト冠動脈血管内皮細胞へのWnt-3a刺激実験でも再現性が見られた。またBmx/CAマウス心臓では明らかな炎症細胞浸潤や線維化の進行は組織学的に認められなかったが、電子顕微鏡による超微細構造所見では心筋細胞に著明な空胞変性を認めた。これら、著明な左室収縮能の低下を認める一方で、組織学的変化に乏しく、超微細構造における心筋空胞変性所見を認める点は、心筋細胞特異的ErbB受容体欠損マウスの表現型に極めて類似した特徴を有するものであった。以上からBmx/CAマウスの左室収縮能の低下には、血管内皮細胞からのNeuregulin-1産生低下、さらには心筋細胞でのErbBシグナル活性の低下が大きく影響していることが示唆されたが、Bmx/CAへNeuregulin-1を連日腹腔内投与したところ、心機能低下抑制に有効であり、心筋細胞超微細構造における空胞変性所見も減少していることが観察された。以上は血管内皮細胞の異常なWnt/β-cateninシグナル活性化は、血管内皮Neuregulin-1の産生低下、心筋細胞ErbBシグナル活性低下を介して左室収縮不全を誘導し、心不全の発症要因のひとつとなることが示唆された。

〔総　括(Conclusion)〕

我々は動物モデルを用いて、血管内皮Wnt/β-cateninシグナル活性化が心臓においてNeuregulin-ErbBシグナルの抑制を介して心不全発症を促進することを示した。本稿で示された現象は、原因不明に分類される心不全の病態解明および新規治療法の開発の一助となることが期待される。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　中川　彰人

		（職）	氏　　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	坂田泰史
	副　査	大阪大学教授	菊池章
	副　査	大阪大学教授	高島成二

論文審査の結果の要旨

本研究では、成体での血管内皮細胞特異的なWnt/β-catenin signal活性化マウスモデルを確立、これが進行性の心収縮能低下に引き続く心不全を呈することを見出し、血管内皮Wnt/β-catenin signalが心不全の発症機転に重要な役割を果たすことを示した。類似の遺伝子操作が可能なマウスモデルとしては、以前からTie2やCDH5にてCre誘導が可能なモデルはよく知られていたが、今回使用されたBmxCreERマウスは心内膜および冠動脈内皮でCreが誘導され、毛細血管や静脈では誘導されない特徴を有し、このマウスを用いた研究はほとんど既報がなくoriginalityが高い。本稿では、このマウスにおいて心収縮能低下が引き起こされる機序として、心保護作用を有するNeuregulin-ErbB signalが抑制されていることを見出した。本研究はin vivoでNeuregulin-1の発現調整を示した点で新規性が高く、また血管内皮細胞でのgenetic interventionが心筋細胞の表現型変化を誘導しており、内皮細胞-心筋細胞間crosstalkの存在を積極的に示す興味深い結果を記している。本研究は新規性の高い内容を含んでおり、学位論文に値するものと評価する。