

Title	Cartilage Intermediate Layer Protein 1 Suppresses TGF- $\beta$ Signaling in Cardiac Fibroblasts
Author(s)	進藤, 一紘
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/61546">https://hdl.handle.net/11094/61546</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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


Osaka University

## 論文内容の要旨

## Synopsis of Thesis

氏名 Name	進藤 一紘
論文題名 Title	<i>Cartilage Intermediate Layer Protein 1 Suppresses TGF-<math>\beta</math> Signaling in Cardiac Fibroblasts</i> (心臓線維芽細胞においてCILP1はTGF- $\beta$ シグナルを抑制する)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>心臓線維化は心臓のリモデリングの主たるメカニズムで、その制御機構には未知なことが多い。心筋梗塞の慢性期においても、心臓の線維化により左心室のリモデリングを生じ、心筋の拡張障害、収縮の低下が引き起こされる。また、左室リモデリングは心筋梗塞患者において独立した予後危険因子として知られており、致死的不整脈や心不全の発症に関与している。</p> <p>近年、新たな心臓線維化抑制をターゲットとした治療法の開発でTGF-<math>\beta</math> シグナルが着目されている。TGF-<math>\beta</math> シグナルは、心臓の線維化を制御する重要な因子であり、TGF-<math>\beta</math> シグナル伝達のカスケードを標的にした新たな治療が心臓の線維化に伴う心臓リモデリングの低下を改善させる効果が期待できる。</p> <p>そこで、我々はRNA-Seqを用いて心筋梗塞モデルマウスの心臓の網羅的遺伝子発現解析を行い、TGF-<math>\beta</math> シグナルに関わる新たな心臓線維化を調節する遺伝子を同定することとした。</p>	
<p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>我々は急性心筋梗塞モデルマウスを作成し、次世代シーケンサーを用いて、梗塞部位と正常心の遺伝子発現の違いを比較した。発現増加率が大きい遺伝子のTop15に注目し、その中でTGF-<math>\beta</math> シグナルに関わる遺伝子は10個認められた。そして、その10個の遺伝子の中で、心臓で報告のない遺伝子として<i>Cilp1</i>に注目した。まず、心筋梗塞モデルマウスの心臓の術後1、4、7、14日目の梗塞部、梗塞周辺部、非梗塞部で<i>Cilp1</i>の発現を確認したところ、術後4日より<i>Cilp1</i>の発現は上昇し、7日目をピークにその後発現は低下した。そして、梗塞部、梗塞周辺部、非梗塞部の中では、梗塞部において最も強く発現を認めた。この発現パターンは線維化に関わるTGF-<math>\beta</math>1、<i>Collagen 1a1</i>、<i>1a2</i>、<i>3a1</i>、<math>\alpha</math>-SMAと同じ発現パターンだった。次に抗<i>Cilp1</i>抗体を用いて梗塞部の免疫染色を行ったところ、梗塞領域において<i>Cilp1</i>が強く発現していることが分かった。そして、Full length CILP1 (F-CILP1)はN terminal CILP1 (N-CILP1)とC terminal CILP1 (C-CILP1)に切断され、F-CILP1とN-CILP1は細胞外に分泌された。さらに、分泌されたCILP1はTSP-1ドメインを介して、TGF-<math>\beta</math>1と結合することが分かった。そして、CILP1はTGF-<math>\beta</math>1と結合することによりTGF-<math>\beta</math> シグナルを抑制し、心臓線維化に深く関わるSmad3のリン酸化を抑制した。また、心臓線維芽細胞はTGF-<math>\beta</math>1の刺激で筋線維芽細胞へ分化し、<math>\alpha</math>-SMAを産生するが、CILP1とTGF-<math>\beta</math>を同時に投与することで、心臓線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化を抑制し、<math>\alpha</math>-SMAの産生を抑制することが分かった。</p>	
<p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>我々はTGF-<math>\beta</math> シグナルを抑制することにより、心臓線維化を調節するタンパクとしてCILP1を発見した。そして、CILP1は心筋梗塞の患者の心臓線維化や心不全を防ぐ可能性があると思われる。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 進藤 一紘	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学連携大学院教授 
	副 査 大阪大学教授 坂田 泰史
	副 査 大阪大学教授 猪俣 善隆
論文審査の結果の要旨	
<p>心筋梗塞後の線維化は心臓のリモデリングを悪化させ、心臓機能低下による心不全の原因となっている。心不全の発症を防ぐための治療法の開発には、心臓線維化のメカニズムの解明が必要である。そこで、心筋梗塞における心臓線維化の調節因子を同定し、その機能の解明を行った。</p> <p>まず、心筋梗塞モデルマウスを作成して、梗塞部位と非梗塞部位から組織を抽出した。両部位での網羅的遺伝子発現解析は、次世代シーケンサーを用いて行った。発現パターン解析を行い、①発現変化が大きい、かつ、②TGF-<math>\beta</math>シグナルに関わり、③心臓で報告のない遺伝子としてCILP1に注目した。CILP1の機能を検討したところ、新生児ラットの心臓線維芽細胞をTGF細胞-<math>\beta</math>1の刺激することで、CILP1の発現が誘導された。そして、CILP1はTGF-<math>\beta</math>1シグナルを抑制すること、すなわちネガティブフィードバックすることが分かった。</p> <p>本研究で、新たな心臓線維化抑制因子CILP1を同定した。CILP1は心筋梗塞において発現が上昇し、TGF-<math>\beta</math>1シグナルを抑制することにより、心臓線維化抑制の働きがあることが分かった。以上の結果から、CILP1が、心臓のリモデリングの際に、線維化を抑制するために、反応性に増加する分子であることが明らかになった。CILP1の新たな心臓線維化のメカニズムを報告した論文であり、学位に値するものと思われる。</p>	