

氏 名	鏡 和樹
学 位 の 種 類	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 7 1 1 号
認 定 課 程 名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	令和5年2月17日
論 文 題 目	心筋細胞および血管平滑筋細胞における ERK1/2 欠損の心機能 に対する役割の検討
審査担当専門委員	(主査) 東 京 大 学 特 任 飯 野 正 光 教 授 自 治 医 科 大 学 教 授 今 井 靖 京 都 大 学 教 授 柳 田 素 子

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

心機能の維持に、心筋細胞及び平滑筋細胞における上皮成長因子受容体 (EGFR) を介するシグナル伝達が関与していることを示す先行研究の結果を参考にして、EGFR の下流のシグナル伝達分子である Erk1 及び Erk2 が心機能維持にどのように関与するか、細胞特異的な遺伝子ノックアウトマウスを用いて解析を行った。心筋細胞特異的 Erk2 ノックアウトマウスでは 12 週齢までは心機能に大きな変化がなかったが、40 週齢以降に心不全と思われる原因で死亡数が増加した。一方、心筋細胞と平滑筋細胞の双方で Erk2 をノックアウトすると、12 週から死亡数が増加し始めた。この時、明確な心肥大、線維化、心機能低下が見られた。同時に心臓では IL-6 や TNF- $\alpha$  などの炎症性サイトカイン発現が増加していた。大動脈標本では内皮依存性血管拡張反応が低下した。心筋細胞・平滑筋細胞特異的 Erk2 ノックアウトマウスを全身性 Erk1 ヘテロノックアウトマウスと掛け合わせると死亡数がさらに増加した。

このように、心筋細胞・平滑筋細胞特異的 Erk2 欠損マウスにおける心機能低下に炎症性細胞浸潤が関与することが考えられたため、抗炎症作用が期待される水素ガス投与による治療の可能性について検討が行われた。水素暴露を行うと、心機能の改善が見られ、TNF- $\alpha$  の発現が低下した。

以上の結果は、Erk1/2 が心機能の維持に重要な役割を果たすことを示している。また、Erk2 欠損に伴う心機能低下に対して水素投与が治療効果を持つ可能性が示唆された。また、Erk2 経路を阻害する抗癌薬が心毒性をもつ機序について知見が得られた。以上により、本研究は心不全の病態の理解とその治療法につながるものと考えられた。よって、本論文の

学術的価値は高く，博士（医学）として合格と判定した。