

氏名	西濱 夏海
学位の種類	博士（農学）
学位記番号	博 甲 第 9076 号
学位授与年月日	平成 31 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	生命環境科学研究科
学位論文題目	心不全の新規標的分子探索とFITM1およびFITM2の機能検証

主査	筑波大学教授	農学博士	深水昭吉
副査	筑波大学教授	博士（農学）	谷本啓司
副査	筑波大学准教授	博士（薬学）	木村圭志
副査	筑波大学講師	博士（農学）	石田純治

論 文 の 要 旨

審査対象論文は、心不全の新規創薬標的候補分子の探索と、選定した候補分子Fat storage-inducing transmembrane protein (FITM) 1とFITM2の創薬標的としての可能性を検証したものである。第一章では、新規作用に基づく心不全治療薬創出の重要性と、心不全の病態にSarcoplasmic Reticulum (SR) の機能不全やEndoplasmic Reticulum (ER) のストレス応答反応が関与する可能性が述べられている。

著者は、第二章において、心不全におけるSRおよびERに焦点をあて、標的候補リストを作成している。圧負荷心不全モデルマウス心臓の小胞体画分を用いたプロテオミクス解析を実施し、さらに、同定したタンパク質に公知情報、文献情報、圧負荷および心筋梗塞心不全モデルマウスを用いたトランスクリプトーム解析情報を付加することで、心臓での機能が不明で、かつ、膜タンパク質と推定される新規タンパク質をコードする遺伝子を選定し標的候補としている。候補の絞込みのため、ヒト組織における遺伝子発現量を測定して心臓と骨格筋で特異的に発現する分子、および、ゼブラフィッシュを用いたスクリーニングを実施して発生過程で機能を有する可能性のある分子として、*FITM1*、*FITM2*、*TIMM21*、*FAM210A*、*TMEM242*、*SLC12A4*を見出している。

第三章で著者は、前述の6つの遺伝子のうち、1分子で機能し、脂肪滴形成に関与することが報告されている*FITM*に着目し、解析に取り組んでいる。過剰発現細胞や組換えタンパク質を用いて解析を進め、FITMが脂肪滴形成に関与することや、トリグリセライドと直接結合することを確認している。また、FITMの過剰発現細胞においてERストレスマーカータンパク質の発現と代謝を変化させることを明らかにしている。

*Fitm1*が骨格筋、*Fitm2*が骨格筋、脂肪組織や腸で機能を有する可能性が報告されているが、心機能および心不全との関係は不明である。第四章で著者は、*in vivo*解析を中心に*Fitm*と心機能・心疾患との関連性を検討している。心不全モデルマウスの解析では、*Fitm1*と*Fitm2*のmRNA発現量が、圧負荷および心筋梗塞を原因とする心不全で低下することを明らかにし、本分子の心不全病態への関与を示唆している。また、ノックアウト (KO) マウスの解析では、老齢時の心機能に顕著な表現型が観察されないものの、*Fitm2*ヘテロKOマウスが、圧負荷心不全モデルに抵抗性を示すことを明らかにしている。*in vitro*の機能やKOマウスの解析結果とあわせ、本分子は心不全の新規標的分子となりえることを考察している。

審 査 の 要 旨

心不全はその患者数や予後の観点から、新規治療薬の創出が望まれている。本論文で著者は、心臓のSRおよびERに着目し、オミックス解析と公知情報や、発現組織分布とゼブラフィッシュ表現型解析の結果を活用し、最終的に6遺伝子を標的候補として見出している。本研究で得られたデータセットや知見は、新たな心不全の創薬標的候補を示している点で意義があると考えられる。

審査対象論文では、同定された6遺伝子のうちFITMを最初の解析候補として選定し、*in vitro*および*in vivo*の解析を進めている。FITMのトリグリセリドとの直接結合や、細胞内での脂肪滴形成能が実験的に再現されたことは、薬剤スクリーニング系が構築可能であることを示しており、創薬研究において有用な結果である。加えて、FITMが心臓で高く発現し、ER機能や細胞内代謝に関与し、本分子を標的とすることで、心筋機能の制御が可能であることを示唆している。また、マウス心不全モデルやヒト疾患において、*Fitm1*、*Fitm2*の遺伝子発現が変動していることを示している。加えて、*Fitm2*ヘテロK0マウスが心不全モデルに抵抗性を示すことを初めて見出し、*Fitm2*の阻害が疾患時にのみ心機能に対し保護的な効果を発揮することを示唆している。これらの知見は、特に*Fitm2*の心不全病態への関与を新たに提示した点で評価できる。一方、K0マウスが心不全抵抗性を示す仕組みについては解明されるべき点として残されている。

本論文で著者は、心不全の新規創薬標的候補を見出し、中でも*Fitm2*と心不全病態との関連を新たに示唆しており評価できる。本知見を生かし、新しい作用機序を持つ心不全治療薬の創出に繋がることが期待される。

平成 31 年 1 月 17 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士(農学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。