

2023 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	細胞接着因子ギセリン/CD146 の心肥大治療薬としての検討
キーワード	①ギセリン/CD146 ②細胞接着因子 ③心肥大

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	オバラ マミ 小原 真美
配付時の所属先・職位等 (令和5年4月1日現在)	岩手医科大学 医学部薬理学講座情報伝達医学分野 助教
現在の所属先・職位等	岩手医科大学 医学部薬理学講座情報伝達医学分野 助教
プロフィール	H26年3月に岩手医科大学薬学部を卒業し、H27年4月に同大学大学院薬学研究科医療薬学専攻に社会人大学院生として入学。大学院在籍中、「心肥大モデルにおける細胞接着因子ギセリン/CD146の発現および発現制御機構の解明」をテーマとして研究を行った。R3年3月に大学院を卒業し、R4年4月に同大学医学部薬理学講座情報伝達医学分野の助教に任用される。

1. 研究の概要

ギセリン/CD146 は神経突起伸展因子 NOF (Neurite Outgrowth Factor) に対する受容体として同定された分子で、免疫グロブリンスーパーファミリーに属する細胞接着因子である。ギセリン/CD146 は、神経突起の伸展および神経細胞の遊走を制御することにより神経系の形成に関与している。ギセリン/CD146 は神経系以外の気管、腎臓など様々な組織で発現しており、発癌や動脈硬化においては、ギセリン/CD146 の発現は細胞の増殖時期と同時期に検出される。また、ギセリン/CD146 は心臓においても発現していることが報告されており、ギセリン/CD146 が心機能に何らかの役割を果たしているのではないかと推測しているが、現在ギセリン/CD146 の心臓における機能は不明である。また、心臓のように細胞の肥大におけるギセリン/CD146 の関与も不明である。そのため、ギセリン/CD146 が心筋細胞の肥大および、心臓の機能にどのように関与しているかを解明する研究を行った。

2. 研究の動機、目的

細胞接着因子であるギセリン/CD146 は、神経系以外に心臓においても発現していることを報告している。哺乳動物では、心筋細胞は胎児期にのみ増殖能を有し、出生後の心筋細胞は増殖することなく、速やかにその機能を消失する。そのため、成長に伴う心臓の成長は心筋細胞の体積を増大させるだけである。また、病的な心肥大においても、心筋細胞は増殖することなくその体積を増大させる。したがって、ギセリン/CD146 の心臓における機能として、心筋細胞の病的な肥大および成長過程における体積増大に関与している可能性が考えられる。以上のことから、ギセリン/CD146 の発現制御機構の解明および心筋細胞の体積増大への関与を明らかにし、心肥大治療薬の探索を行うことを目的とした。

3. 研究の結果

心筋由来培養細胞 H9c2 にアンギオテンシンを含む各種液性因子および各種成長因子を添加し、ギセリン/CD146 の発現を確認した。結果、TGF- β を添加した際にギセリン/CD146 の発現がコントロール群と比較して上昇することを確認した。また、TGF- β の阻害剤を添加した際には、ギセリン/CD146 の発現が低下することが確認できた。以上の vitro の結果をふまえ、マウスの大動脈弓狭窄術 (TAC, transverse aortic constriction) を行い、心肥大モデルを作成し、vivo におけるギセリン/CD146 の発現を確認した。心肥大時期である、TAC 後 2 週でギセリン/CD146 の発現はコントロール群と比較して 4 倍近く上昇していた。一方、心不全時期である、TAC 後 4 週においては、ギセリン/CD146 の発現はコントロール群と同等の発現であった。心肥大時期である TAC 後 2 週において TGF- β の発現が上昇していることも確認した。以上のことから、ギセリン/CD146 は心不全の病態によって発現が上昇するのではなく、心不全に移行する前段階である心筋細胞の肥大に関与していることが示唆された。さらに、ギセリン/CD146 の発現制御機構は TGF- β の下流に存在し、心筋細胞の肥大に影響していることを解明した。

4. 研究者としてのこれからの展望

本奨励金の支援により、ギセリン/CD146 の発現制御機構が TGF- β の下流に存在し、心筋細胞の肥大に関与していることが解明できた。これらのことから、TGF- β 下流のギセリン/CD146 の発現制御機構を解明することは、心肥大の新規治療薬開発の糸口となると考える。今後は、本奨励金によって購入したストレッチチャンバーを使用し、心筋由来培養細胞 H9c2 を用いて、伸展刺激時における TGF- β 下流のギセリン/CD146 の発現制御機構をより詳細に解明していく予定である。さらに、ギセリン/CD146 の発現が上昇することにより心筋細胞が肥大するのか、心筋細胞が肥大したことによる代償機構としてギセリン/CD146 の発現が上昇するのかを解明することは、心筋細胞肥大のメカニズムの解明にも繋がると考えている。以上の基礎的な研究を続け、いつか臨床応用ができるような研究に繋げていきたいと考えている。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は本奨励金に採択していただき、誠にありがとうございました。また、ご寄付いただきました企業様、関係者の皆様、日本私立学校振興・共済事業団の方々には深く感謝申し上げます。研究に必要な物品および試薬を購入できたことにより、より一層研究に取り組むことができ、非常に有意義な実験結果をもたらすことができたと考えております。今後もこれまで取り組んできた研究データを基に本研究を発展させ、社会に還元できるよう邁進して参ります。

