

氏名(本籍)	周 円 (岐阜県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第 664 号
学位授与日付	平成 18 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	<b><math>\alpha</math>B-crystallin is phosphorylated during myocardial infarction: Involvement of platelet-derived growth factor-BB</b>
審査委員	(主査) 教授 北 島 康 雄 (副査) 教授 小 澤 修 教授 藤 原 久 義

### 論文内容の要旨

細胞がストレスに曝露されると、一連のストレス蛋白質 (heat shock protein, HSP) が誘導される。HSPはその分子量によって、高分子量HSPと低分子量HSPの2つのグループに分けられている。高分子量HSPは生体防御において分子シャペロンとして中心的役割を果たすことがよく知られている。一方、低分子量HSPはリン酸化によりその機能が修飾されることが報告されている。 $\alpha$ B-crystallinは以前、レンズ特異的蛋白質と考えられていたが、今日低分子量HSPファミリーの一員であり、骨格筋をはじめ種々の組織に存在することが報告されている。その中でも、 $\alpha$ B-crystallinは心臓に豊富に存在し、心臓で最も多く含まれる低分子量 HSPである。最近、 $\alpha$ B-crystallinの過剰発現が心筋細胞を虚血障害から保護することが報告されたが、その作用の詳細は未だ明らかとされていない。

一方、血小板由来増殖因子 (platelet-derived growth factor; PDGF) は強力な細胞増殖因子であり、生体内で二量体 (AA, AB, BB, CC, DD) として存在する。心血管系組織においてPDGFは血管新生作用を示し、心臓の発生にも関与することが知られている。これまでにPDGF-BBが心筋梗塞ラットモデルの心機能を改善することが報告されている。

本研究では、心筋梗塞と $\alpha$ B-crystallinのリン酸化との関連及びPDGF-BBの関与について検討した。

#### [材料及び方法]

ペントバルビタールによる全身麻酔下においてC57BL/6マウスを開胸し、左冠動脈前下行枝を結紮し心筋梗塞モデルを作成した。次に、新生マウス初代培養心筋細胞を ( $2 \times 10^6$ 個) を60-mmディッシュに播き、10%ウシ胎児血清 (FCS)を含むDMEM培地で7日培養した後、血清を含まない培地に置換し、48時間後にPDGF-BBにて刺激した。 $\alpha$ B-crystallin及びphospho- $\alpha$ B-crystallinを免疫染色およびウェスタンブロッティング法により解析した。マウス血漿中のPDGF-BB濃度をELISAにて測定した。

#### [結果]

- 1) 冠状動脈結紮により、心筋の $\alpha$ B-crystallinは時間依存的にリン酸化された。
- 2) 冠状動脈結紮により、血漿中のPDGF-BBの濃度は時間依存的に上昇した。
- 3) PDGF-BBは、心筋細胞において $\alpha$ B-crystallinを時間依存的にリン酸化した。
- 4) p38 MAPキナーゼ阻害剤であるSB203580はPDGF-BBによる $\alpha$ B-crystallinのリン酸化を抑制した。

[結論]

心筋梗塞により，血中に分泌されたPDGF-BBがp38 MAPキナーゼの活性化を介して心筋の $\alpha$ B-crystallinをリン酸化する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

申請者 周 円は，心筋梗塞により，血中に分泌されたPDGF-BBがp38 MAPキナーゼの活性化を介して心筋の $\alpha$ B-crystallinをリン酸化する可能性を示した。この成果は，心筋梗塞における $\alpha$ B-crystallinの作用機序の解明に寄与するものと認められる。

---

[主論文公表誌]

$\alpha$ B-crystallin is phosphorylated during myocardial infarction: Involvement of platelet-derived growth factor-BB

Arch Biochem Biophys 438, 111-118 (2005).