

Emerin plays a crucial role in nuclear invagination and in the nuclear calcium transient

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-12-28 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/2297/00049649 |

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

医薬保博

受付番号 甲第 115 号 氏名 下島 正也
論文審査担当者 主査 堀 修
副査 善岡 克次
山本 靖彦

学位請求論文

核内カルシウム動態と核膜陷入に果たすエメリンの役割

雑誌名 Scientific Reports 2017 Mar;7:44312. PMID: 28290476

エメリンは核膜蛋白の構成成分の 1 つであり、核の構造、クロマチン制御及び、核内転写因子の調節に重要な役割を果たしている。この異常により、筋力低下、刺激伝導系の異常を伴った心筋障害、腱の拘縮を 3 徴とした X 染色体劣性遺伝病であるエメリードレフュス型筋ジストロフィー (EDMD) を発症するが、核内のカルシウム動態とエメリンの関係性について報告された論文は見られない。我々は、ラット胎仔心筋に心肥大を促進する薬剤を加えたもの、エメリンをノックダウンさせたラット胎仔心筋、EDMD 患者由来の iPS 細胞、剖検心筋を用いてエメリンの核の構造、核内カルシウム動態に対する役割を評価した。まず、ラットの胎仔心筋に対して肥大刺激を加え、核の構造変化および核内カルシウム動態について検討した。肥大刺激を加えることで、核の大きさの増大、核膜陷入層の減少を認めた。また、核内カルシウム動態は、蛍光強度比、Time to peak には有意な変化は認められず、50% decay time の延長が認められた。次にラット胎仔心筋のエメリンを siRNA にてノックダウンをさせたところ、肥大刺激を行ったときと同様に核の大きさの増大、核膜陷入層の減少を、核内カルシウム動態は蛍光強度比、50% decay time の延長のみが認められた。その後、エメリンをノックダウンさせたラット胎仔心筋に対して同様の肥大刺激を加えたが、心筋の大きさ、及び細胞質内カルシウム動態が変化したにも関わらず、核の大きさ、核膜陷入層、核内カルシウム動態に変化は認められなかった。次に 1735G→A の変異を持つ EDMD 患者より iPS 細胞を作成し、分化させた心筋細胞で同様の実験を行った。EDMD 患者由来の心筋細胞ではエメリンは存在しなかった。核の大きさの増大、核膜陷入層の減少、核内カルシウム動態は、50% decay time の延長のみが認められた。最後に iPS 細胞を作成した患者と同家系の EDMD 患者の剖検検体を評価することで成熟心筋におけるエメリンの核の構造に対する影響を検討したところ、核の大きさの増大、核膜陷入層の減少が認められていた。本論文は、核蛋白であるエメリンが核膜陷入層と核内カルシウム動態に重要な役割を及ぼすことを初めて明らかにした力作であり、博士学位論文に値すると評価された。