

30W-am05

心筋梗塞における GRK5 の役割

○野田 誠¹, 仲矢 道雄¹, 佐藤 陽治², 西田 基宏¹, 黒瀬 等¹ (¹九大院薬, ²国立衛研)

[目的] G 蛋白質共役型 7 回膜貫通型受容体キナーゼ (GRK) は、7 回膜貫通型 G 蛋白質共役型受容体 (GPCR) をリン酸化することにより GPCR を脱感作へと導く。GRK5 は、生体内に存在する 7 種の GRK ファミリー分子の中でも心臓において特に発現の高い分子である。GRK5 は心不全患者の心臓において発現量の顕著な増加が認められる。しかし、心臓の病態時における役割の詳細は明らかではない。そこで本研究では心筋梗塞時における GRK5 の役割を明らかにすることを目的とした。

[方法] 野生型 (WT) マウスと GRK5 欠損マウスに対して心筋梗塞モデル処置 (冠動脈左前下行枝の結紮) を施した後、生存率の変化を約 1 カ月にわたり測定した。また、処置後の心臓を摘出し、組織染色および定量的 RT-PCR 法を用いて梗塞モデル処置後の WT マウスと GRK5 欠損マウスの心臓の状態の違いを検討した。

[結果] WT マウスに比べ GRK5 欠損マウスでは、心筋梗塞モデル処置後の生存率が明らかに低下した。コラーゲンを染色するピクロシリウス染色によって梗塞処置後の心臓の線維化の程度を調べたところ、WT マウスに比べ GRK5 欠損マウスでは処置後 4 日目において、コラーゲンの蓄積が有意に低下していた。実際、処置後 3 日目の心臓を用いて定量的 RT-PCR 法によって線維化関連遺伝子の mRNA 量を測定したところ、WT マウスで認められる線維化関連遺伝子の発現上昇が GRK5 欠損マウスでは顕著に減弱していた。

[考察] GRK5 欠損マウスでは心筋梗塞後の代償的機構である心臓の線維化がうまく起こらないために心破裂が起きやすくなり、生存率が低下したものと考えられた。GRK5 は心筋梗塞後の線維化関連遺伝子の発現を制御していると考えられる。