

# 論文内容要約

## 論文題目

HECT 型ユビキチン転移酵素 ITCH は Wnt/ $\beta$  カテニン経路を介する病的心肥大の進展を抑制する

責任講座： 内科学第一講座

氏 名： 後藤 準

---

## 【要約】

【背景・目的】 高齢人口の増加に伴い心不全患者が増加し、心不全パンデミックと呼ばれ世界的な問題となっている。治療法の進歩にも関わらず難治性で、新たな治療法の発見が待たれる。心不全は様々な器質的心疾患が原因となるが、予後不良因子として病的心肥大（心筋リモデリング）の促進が挙げられ、治療ターゲットとされている。近年、心筋リモデリングにおける Wnt シグナルが注目を集めている。Dishevelled 蛋白（Dvl1、Dvl2、Dvl3）は、Wnt/ $\beta$  カテニン経路の主要なメディエーター蛋白である。HECT 型ユビキチン転移酵素 ITCH は、ユビキチン-プロテアソーム系を介したタンパク質分解に重要な役割を果たす酵素である。近年、ITCH がリン酸化 Dishevelled 蛋白をユビキチン-プロテアソーム系を介して分解することが細胞実験レベルで示された。本研究の目的は、病的心肥大の進展における ITCH の役割を検討することである。

【方法・結果】 心臓特異的 ITCH 過剰発現（ITCH-Tg）マウスと野生型（WT）マウスに対して胸部横行大動脈縮窄術（Thoracic transverse aortic constriction: TAC）を行い、圧負荷心不全モデルを作成した。ITCH-Tg マウスは WT マウスに比べて TAC 手術後の心肥大が抑制され、生存率は有意に高値であった。免疫沈降法で ITCH と Dishevelled 蛋白の相互作用を *in vivo* および *in vitro* で確認した。ITCH-Tg マウスでは、TAC 手術後の Wnt/ $\beta$  カテニン経路の主要分子（Dvl1、Dvl2、phospho-GSK3 $\beta$ 、 $\beta$ -catenin）の発現が WT マウスに比べて抑制されていた。また ITCH-Tg マウスでは、ユビキチン化した Dishevelled 蛋白が増加した。新生仔ラット心筋細胞における ITCH の蛋白発現レベルは、Wnt3a 刺激に応答して 12 時間で増加のピークを認め、24 時間で定常状態まで低下した。Wnt3a 刺激後には Dvl1、Dvl2、Dvl3、phospho-GSK3 $\beta$ 、 $\beta$ -catenin の発現レベルの増加が確認されたが、siRNA を用いて ITCH を抑制すると、さらなる増加を認め、心筋細胞のサイズも増加した。逆に ITCH の過剰発現は Dvl1、Dvl2、Dvl3、phospho-GSK3 $\beta$ 、 $\beta$ -catenin の発現レベルを有意に低下させた。

【結論】 ITCH は不全心で増加した Dishevelled 蛋白をユビキチン-プロテアソーム系を介して分解し、Wnt/ $\beta$  カテニン経路を介する病的心肥大の進展を抑制した。ITCH は心不全患者の心筋リモデリングの予防および治療のターゲットとなる可能性が示唆された。