

apoptosis. In the present study, we isolated such a molecule by the Death Trap method. We transfected a human heart cell expression cDNA library into COS7 cells and isolated the colonies that survived after treatment with lethal dose of H_2O_2 . We isolated cDNAs from the colonies and found that one cDNA was the human Heat Shock Factor 1 (HSF1). Cell death induced by H_2O_2 was prevented by overexpression of HSF1 in COS7 cells. Thermal preconditioning of cultured cardiomyocytes by incubation at $42^\circ C$ for 30 min induced increases in synthesis of HSF1 and significantly suppressed H_2O_2 -induced apoptotic cell death. Furthermore, we tested the antiapoptotic role of HSF1 in the transgenic mice overexpressing an active form of HSF1 in the myocardium. Although ischemia-induced elevation of ST-segment was similar in both transgenic and wild type mice, the recovery of ST-segment after reperfusion was faster in transgenic mice than in wild type mice. Ischemia followed by reperfusion induced a large number of apoptotic death of cardiomyocytes and significant activation of Caspase3 in non-transgenic mice, however all of these changes were significantly less in transgenic mice. Thus, HSF1 is protective against cardiomyocyte apoptosis and the functional selection strategy is effective for identifying cardioprotective genes.

32. 心筋特異的転写因子 CSX/NKX-2.5の共役因子 CAL の機能解析

赤澤 宏, 小室一成 (千大院)
久藤純代 (金沢医大)
望月直樹 (国立循環器病)

CSX (cardiac-specific homeobox) は、様々な心筋特約遺伝子の発現調節に関わる転写因子で、心臓の発生に重要な役割を果たしている。CSX と結合してその転写活性を修飾する因子を同定するために、酵母細胞を用いた two-hybrid スクリーニングを行ない、CAL (CSX-associated LIM protein) 遺伝子を単離した。CAL タンパクはロイシンリッチな核外移行シグナル (NES) と3個の LIM ドメインを持ち、その発現は胎生期から成体まで心臓に強く見られた。CSX と CAL は in vivo および in vitro で相互作用し、CSX と CAL との結合には CSX のホメオドメインと CAL の LIM ドメインとが関与していた。CSX は atrial natriuretic peptide (ANP) 遺伝子の転写を活性化するが、CAL は CSX による ANP 遺伝子の転写活性

を有意に増強させた。また、この協調的な転写制御は CSX と CAL との結合に依存し、CAL の転写活性化作用を介していた。CAL タンパクは NES 依存的な核外移行システムにより通常は細胞質内に存在するが、カルシウムイオノフォアの添加によりその局在が核内に移行した。以上より、CAL は核-細胞質間輸送を介して CSX の転写活性を制御している可能性が示唆された。

33. マウス心筋梗塞モデルにおける G-CFS の有効性について

大塚正史 (千大院)

今まで心筋細胞は出生後分裂能を喪失し、その能力を再獲得することはないといわれてきた。例えば虚血性心疾患などで心筋細胞を喪失した場合、その障害部位は非心筋細胞ないしコラーゲンなどの細胞外基質により置換えられて瘢痕化してしまう。その結果、残存心筋の代償能力を超えて負荷がかかった場合、容易に心不全に陥る。対症療法以外に、不全心筋に対する根治療法として心臓移植も行われているが、わが国においてはドナー不足や費用の問題など多くのハードルがあり、今のところ、その適応は限定されている。そのため、失った分裂能を再獲得させる方法や、非心筋細胞を心筋細胞に分化誘導するための研究がなされている。

最近、骨髄間葉系細胞をマウス心筋梗塞モデルの心筋梗塞部に注入し、心機能の改善を認めたという報告がある。またマウスモデルで stem cell factor (SCF) や granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) で自己の骨髄を刺激し bone marrow cell を増加させ、その後心筋梗塞を作成したところ、コントロールと比べて梗塞サイズの縮小および心機能と生存率の改善を認めたという報告もある。これらの報告より、ヒト骨髄間葉系細胞の心筋細胞への分化誘導の可能性が示唆されている。

今回マウス心筋梗塞モデルにおける G-CSF の有効性について検討したので報告する。

34. Cardioprotective genes are elevated in physiological hypertrophy

坂本昌也, 東口治弘, 鄒 雲増
赤澤 宏, 浅川雅透, 長谷川洋
南野 徹, 高野博之, 永井敏雄
小室一成 (千大院)

【背景】心肥大は過剰の血行力学的負荷などのストレスに対する心臓の適応であるが、最近になり心肥大自体が虚血性心疾患、不整脈や突然死の1つの独立した危険因子であることが明らかとなり、心肥大形成の