

論文内容要旨

論文題目

Diacylglycerol kinase- ϵ restores cardiac dysfunction under chronic pressure overload:

A new specific regulator of $G\alpha_q$ signaling cascade

(ジアシルグリセロールキナーゼ ϵ の圧負荷モデルにおける心機能の検討)

責任講座：器官病態統御学講座 循環・呼吸・腎臓内科学分野

氏 名： 新関 武史

【内容要旨】

【背景】心肥大は様々なメカニズムによって引き起こされが、その中の代表的な一つに $G\alpha_q$ 蛋白共役型受容体 (GPCR) を介するシグナル伝達経路がある。GPCR の活性化によりホスホリパーゼ C が活性化され、ジアシルグリセロール (DAG) が生じる。DAG はプロテインキナーゼ C (PKC) を活性化し、PKC は extracellular signal regulated kinase (ERK1/2) を活性化する。PKC、ERK1/2 は核内の遺伝子発現調節などの多様な機能を有し、心肥大形成において重要な役割を担っている。ジアシルグリセロールキナーゼ (DGK) は、DAG をリン酸化して不活化する酵素であり、GPCR 経路の調節因子として考えられている。

心筋細胞には DGK α , ϵ , ζ の三つのアイソフォームが発現しており、DGK ϵ は、イノシトール経路から産生される DAG に対して特異的に作用し、DGK ζ が核内に局在するのに対し、主に細胞質内に存在するといった特徴を有する。

【目的】DGK ϵ が、フェニレフリンの持続注入によって引き起こされる心肥大、心臓に対する圧負荷によって引き起こされる心肥大と心不全への進展を抑制できるかを検討する。

【方法】 α -myosin heavy chain プロモータを用いて心臓特異的に DGK ϵ を発現させたトランスジェニックマウス (DGK ϵ -TG) を作製した。そして、8 週齢のマウスに、フェニレフリンの持続注入、または上行大動脈縮窄術 (TAC) を行い、心臓超音波検査、心臓カテーター検査により心機能を解析し、ウエスタンブロット、real-time PCR により細胞内シグナルや遺伝子発現について検討を行った。

【結果】DGK ϵ -TG は、定常状態においては野生型マウス (WT) に比べて心機能は正常でフェノタイプに違いを認めなかった。フェニレフリンの持続注入により、WT において心重量/体重比の有意な増加、DAG の蓄積、PKC の活性化を認めたが、それらは DGK ϵ -TG においては有意に抑制された。

TAC 後、WT では有意な心重量/体重比の増加と心機能の低下を認めた。しかし、DGK ϵ -TG においては、それらは有意に抑制された。また、WT における TAC 後の DAG の蓄積、PKC の活性化、胎児型遺伝子の発現亢進、transient receptor potential channel (TRPC) 6 の発現亢進は DGK ϵ -TG において有意に抑制され、TAC 後の生存率も改善した。

【結論】DGK ϵ は、DAG の蓄積を抑制することにより PKC の活性化や TRPC 6 の発現を抑制し、TAC 後の心機能、生存率を有意に改善させた。DGK ϵ は、心肥大、心不全の進行を抑制する新たな治療ターゲットの一つに成り得る事が示唆された。

平成 20 年 / 月 20 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学 位 論 文 審 査 結 果 報 告 書

申請者氏名： 新関 武史

論文題目： Diacylglycerol kinase- ϵ restores cardiac dysfunction under chronic pressure overload:
A new specific regulator of G α q signaling cascade

審査委員：主審査委員

石井 邦明



副審査委員

細矢 貴亮



副審査委員

貞弘 光章



審査終了日：平成 20 年 / 月 16 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

心臓に機械的刺激や液性因子による刺激が加わることによって心肥大が引き起こされるが、それら刺激による心肥大の形成に重要な役割を演じているシグナル伝達経路として、Gq 蛋白共役型受容体を介した経路が知られている。Gq 蛋白共役型受容体が刺激されると細胞内ジアシルグリセロール (DAG) 濃度が上昇し、この DAG によって活性化されたプロテインキナーゼ C (PKC) が、さらに下流の心肥大関連シグナルを活性化すると考えられている。

新関武史君は、これらの背景をもとに、DAG を不活性化させる酵素であるジアシルグリセロールキナーゼ (DGK) に着目し、DGK の心臓における過剰発現が正常の心臓に与える影響ならびに心肥大の形成に与える影響を明らかにする目的で本研究を行った。本研究では、哺乳類の心臓に存在する DGK のうち、細胞質内に局在し、イノシトール経路から産生される DAG に特異的に作用することが知られているアイソフォームである DGK ϵ に注目した。

α MHC プロモータを用いて、DGK ϵ を心臓特異的に発現させたトランスジェニックマウス (DGK ϵ -TG) を作製し、DGK ϵ の発現によって心臓の機能変化および組織学的変化が生じるかどうかを検討した。さらに、8 週齢のマウスに、フェニレフリンの持続注入または上行大動脈縮窄術 (TAC) を行い、それらによって引き起こされる心肥大が、DGK ϵ の発現により抑制されるかどうかの検討を行い、以下の結果を得た。

DGK ϵ -TG は、体重・血圧・心拍数ならびに心臓超音波検査所見において野生型と有意差はなく、また組織学的所見においても野生型との間に差は認められなかった。一方、フェニレフリンの持続注入ならびに TAC による機械的ストレスは野生型において DAG の蓄積、PKC の活性化、胎児型遺伝子の発現を伴う心肥大・心機能の低下をもたらしたが、DGK ϵ -TG においてそれらは有意に抑制されていた。また、近年心肥大との関連が報告されている transient potential receptor channel (TPRC) 6 の発現は、野生型において TAC 後に亢進していたが、DGK ϵ -TG ではその亢進が有意に抑制されていた。さらに、TAC 後の生存率を検討したところ、野生型と比較し DGK ϵ -TG において明らかな改善が認められた。

以上の結果から、DGK ϵ の過剰発現は正常な心筋組織および心機能に影響を与えないが、液性因子による刺激および機械的刺激によって引き起こされる心肥大を抑制することが明らかになった。

本研究は、良くデザインされており、結果の解釈も適切である。さらに、心肥大・心不全を治療する上において、DGK ϵ が新しいターゲットとなる可能性を示唆する臨床的にも有用な研究である。よって審査会は本研究が学位 (医学博士) を授与するに値するものと判定した。

(1, 200 字以内)