

# 論文内容要旨

## 論文題目

Diacylglycerol kinase  $\zeta$  attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy in transgenic mice

(Diacylglycerol kinase  $\zeta$  は圧負荷による心肥大を抑制する)

責任講座： 器官病態統御学講座 循環・呼吸・腎臓学内科学分野  
氏名： 原田陸生

## 【内容要旨】

背景： Diacylglycerol (DAG) と protein kinase C (PKC) を含む Gq 蛋白共役型受容体シグナルは心肥大の形成と心不全の発症において重要な役割を演じている。DAG キナーゼ (DGK) は DAG をリン酸化することにより細胞内 DAG レベルを調節することから、Gq 蛋白共役型受容体シグナルの制御因子として働くと考えられている。我々はこれまでに、エンドセリン-1 やアンジオテンシン II などの液性因子により誘導される心肥大形成を、DGK が抑制することを *in vitro*, *in vivo* 実験系において確認してきたが、今研究の目的は、機械的刺激 (圧負荷) による心肥大形成を DGK が抑制するかを検討することである。

方法と結果： 心筋特異的 DGK $\zeta$  発現マウス (DGK $\zeta$ -TG) と野生型マウス (WT) に大動脈縮窄手術 (TAC) を行い、圧負荷心肥大モデルを作成した。DGK $\zeta$ -TG マウスでは WT マウスと比較して TAC 後 4 週における心重量の増加は有意に抑制された (164% vs. 138%,  $P < 0.05$ )。WT マウスでは TAC 4 週後に心筋細胞表面積は増大したが、DGK $\zeta$ -TG マウスではその増大は有意に抑制された (154% vs. 123%,  $P < 0.05$ )。また、心エコー検査上 WT マウスで認められた TAC 4 週後における心室中隔壁厚の増加と心収縮能の低下は、DGK $\zeta$ -TG マウスでは有意に抑制された。心肥大に伴い発現する心房性ナトリウム利尿因子と  $\beta$  ミオシン重鎖の遺伝子発現レベルは、TAC 後 4 週の WT マウスで著明に上昇したが、DGK $\zeta$ -TG マウスではこの上昇は有意に抑制された。WT マウスで TAC 4 週後に観察された心臓の線維化は、DGK $\zeta$ -TG マウスにおいては有意に抑制された (3,656% vs. 1,339%,  $P < 0.05$ )。また、TAC 4 週後の I 型コラーゲンと III 型コラーゲンの遺伝子発現は、WT マウスで増加したが、DGK $\zeta$ -TG マウスではその増加が有意に抑制された。

結論： DGK $\zeta$  は *in vivo* での圧負荷モデルにおいて心肥大と心臓線維化を抑制し、その結果心収縮能の低下を抑制した。DGK $\zeta$  は機械的心負荷による心臓リモデリングに対する新しい治療ターゲットとなる可能性が示唆された。

平成 18 年 1 月 24 日

山形大学大学院医学研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 原田 睦生


論文題目： Diacylglycerol kinase  $\zeta$  attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy in transgenic mice  
(Diacylglycerol kinase  $\zeta$  は圧負荷による心肥大を抑制する)

審査委員： 主審査委員

副審査委員

副審査委員

眞 弘 光 章  
川 前 金 幸  
仲 川 義 人

印  


審査終了日： 平成 18 年 1 月 23 日

### 【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

Diacylglycerol (DAG)はprotein kinase C と共に GP 蛋白共役型受容体シグナルを形成し、心肥大の形成と心不全の発症において重要な役割と演じているとされている。その関与はエンドセリンなどの液性負荷についてはこれまでの研究で報告してきたが、機械的圧負荷という病態における心肥大形成への関与は未だ明らかにされていなかった。本研究は、マウスを用いて大動脈縮窄による圧負荷心肥大モデルを作成し、細胞内 DAG レベルを調節し GP 蛋白共役型受容体シグナルを制御するとされる DGK(Diacylglycerol kinase)が、心肥大形成を抑制することを検討したものである。

実験方法としては、心筋特異的 DGK $\zeta$ 過剰発現マウスと野生型マウスに大動脈縮窄手術を施し機械的心臓圧負荷モデルを作成して、心重量および壁厚、心機能の変化、心臓繊維化の程度とその促進遺伝子の発現量の変化を検討した。その結果、DGK $\zeta$ 発現 transgenic マウスでは野生型マウスに比べて、大動脈縮窄手術 4 週間後の心重量の増加が有意に抑制され、心エコー検査上の心室中隔壁厚の増加と心収縮能の低下、更に、光顕上の心筋断面積の肥大も、有意に軽減されていた。また、心臓の繊維化を示すコラーゲン I 型および III 型の発現量を測定したが、野生型マウスでいずれも発現増加を認めた一方で、DGK $\zeta$  transgenic マウスではそれらの変化が抑制されていた。

本研究により DGK $\zeta$ が in vivo 圧負荷モデルにおいても心肥大と心臓繊維化を抑制し、その結果、圧負荷による心機能の低下を軽減するという新しい治験が得られ、高血圧症や弁狭窄などの機械的圧負荷による心臓リモデリングに対する新しい治療の可能性が示唆された。以上より審査委員会は、本研究が医学博士（博士課程）に値するものと判断した。