

論文内容要旨

論文題目

Expression levels of DGK isoforms in human failing hearts and the role of DGK ζ in diabetic cardiomyopathy.

(ヒト不全心における各DGKアイソフォームの発現と糖尿病心筋症におけるDGK ζ の役割)

責任講座：内科学第一講座

氏 名：Bilim Olga

【内容要旨】(1,200字以内)

心筋細胞におけるdiacylglycerol (DAG)、protein kinase C (PKC)を介した情報伝達経路は、心肥大及び心不全の発症に関与している。従って、G protein-coupled receptor (GPCR)を介したDAG-PKC活性経路や、糖尿病における内因性DAG増加に伴うPKC活性化は、心臓リモデリングと心不全の進展に重要な役割を果たしている。

DAGキナーゼ (DGK)はDAGを分解し細胞内PKC活性を制御するキナーゼである。現在、哺乳類には10種類のDGKアイソフォームの存在が知られており(DGK α 、 β 、 γ 、 δ 、 ϵ 、 ζ 、 η 、 θ 、 ι 、 κ)様々な臓器で発現を認め、細胞機能調節に重要な役割を果たしている。これまでマウス心臓ではDGK α 、 ϵ 、 ζ の発現が報告されているが、ヒト心臓における各DGKアイソフォームの発現および心不全時の発現変化は不明である。また、マウスおよびラット心筋において、GPCRを介するPKC活性化はDGK ζ により抑制されることが報告されたが、内因性DAG増加に伴うPKC活性化に関しては、DGK ζ の役割は明らかでない。

まずヒト容量負荷不全心と健常心におけるDGKアイソフォームの発現を検討した。我々は健常心の心房筋生検組織で10種類のDGKアイソフォームのうち、DGK γ 、 η 、 ϵ 、 ζ のmRNAレベルでの発現を確認した。さらに僧帽弁逆流症に対して手術を受けた患者の心房筋生検組織では、DGK η の発現上昇とDGK ζ の発現低下を認めた。DGK γ と ϵ の発現には変化がなかった。唯一発現低下を認めたDGK ζ に着目し、さらなる機能解析を行うこととした。

マウスにStreptozotocin (STZ)腹腔内投与 (150 mg/kg)を行い、1型糖尿病モデルを作成した。野生型マウスでは、PKC β 、 δ 活性亢進およびAKTリン酸化抑制を介し、心重量減少と心筋細胞周囲の線維化が生じ、心臓萎縮および心機能障害を認めた。一方、心臓特異的DGK ζ 過剰発現(DGK ζ -TG)マウスでは、PKC β 、 δ 活性化が抑制され、AKTリン酸化も保たれていた。その結果、DGK ζ -TGマウスでは、糖尿病による心重量低下や心筋萎縮は抑制され、心機能低下や線維化も抑制された。

結論:ヒト健常心では10種類のDGKアイソフォームのうち、DGK γ 、 η 、 ϵ 、 ζ が発現していることを明らかにした。また不全心ではDGK ζ のみが発現低下していた。マウス1型糖尿病心筋症モデルにおいて、DGK ζ 過剰発現は心筋萎縮および心機能低下を改善した。DGK ζ 活性をターゲットとした治療薬が、心不全および糖尿病性心筋症に対する新規の治療法となり得る可能性が示唆された。

平成 24年 8月 22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 : ビリーム オリガ

論文題目 : Expression levels of DGK isoforms in human failing hearts and the role of DGK ζ in diabetic cardiomyopathy

審査委員 : 主審査委員

山川 光徳



副審査委員

後藤 薫



副審査委員

石井 邦明



審査終了日 : 平成 24年 8月 20日

【論文審査結果要旨】

Diacylglycerol kinase (DAK)は diacylglycerol (DAG)を分解し、細胞内 protein kinase C (PKC)活性を制御するキナーゼである。現在、哺乳類の DAK は Type 1~5 に別けられ、総計 10 種類の DGK アイソフォームの存在が知られている (DGK $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon, \zeta, \eta, \theta, \iota, \kappa$)。DAK は様々な臓器に存在して、細胞機能調節に関与しているが、ヒトの正常および病的な心臓における DAK の発現についてはほとんど分かっていない。また、齧歯類の心筋で G α_q protein-coupled receptor を介する PKC 活性の上昇は DGK ζ により抑制されるが、内因性 DAG 増加に伴う PKC 活性に関する DGK ζ の関与は明らかでない。

本研究では以下のことを初めて明らかにした。

- ①心不全を伴わないヒト心臓 (右心房) で 10 種類の DGK アイソフォームの発現を検討した結果、DGK $\gamma, \eta, \epsilon, \zeta$ の mRNA の発現を確認した。また、僧帽弁逆流症による不全心患者の右心房では、DGK γ と ϵ の発現に変化はなかったが、DGK η の発現が上昇し、DGK ζ の発現が低下していた。
- ②マウスに Streptozotocin を腹腔内投与して作製される 1 型糖尿病を用いた実験から、野生型マウスでは、PKC β, δ 活性の亢進、AKT リン酸化の抑制に引き続いて、心重量の減少、心筋細胞周囲の線維化と心筋細胞の萎縮、左室駆出率の低下といった心機能障害を呈するが、DGK ζ -TG マウスでは、PKC β, δ 活性が抑制され、AKT のリン酸化も維持され、糖尿病による心重量低下や心筋細胞萎縮は抑制されることを明らかにした。

本研究には重要な新知見が含まれており、これからの結論を導き出す過程についても熟慮され、結果に対する十分な考察もなされていた。本研究で得られた成果は、心筋細胞における DGK ζ の重要性を指摘している。本審査委員会では、全員一致して、博士 (医学) 論文にふさわしいものと判断し、合格とした。

(1200 字以内)