

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	奥 田 淳 司
論文題目	Persistent Overexpression of Phosphoglycerate Mutase, a Glycolytic Enzyme, Modifies Energy Metabolism and Reduces Stress Resistance of Heart in Mice (解糖系酵素ホスホグリセリン酸ムターゼの恒常的強発現はマウスにおいて心臓エネルギー代謝を修飾しストレス抵抗性を低下させる)		
(論文内容の要旨)			
【背景】心不全の発症と進展は、心臓エネルギー代謝の変化を伴う。特に、糖や脂肪酸などのエネルギー基質利用を調節することが心不全治療につながる可能性が示唆されている。ホスホグリセリン酸ムターゼ（Pgαm2）は解糖系酵素の一つで、心筋に多く発現している。また線維芽細胞において Pgαm2 強発現は解糖系を亢進させる。 【方法と結果】Pgαm2 の恒常的強発現がマウスにおいて心臓の機能やエネルギー代謝に及ぼす影響を検討するため、心臓特異的に Pgαm2 を恒常的に強発現する遺伝子改変マウスを作製した。Pgαm2 タンパクの発現量が異なる 3 つのトランスジェニックラインが得られた。このうち発現量が高い 2 つのラインにつき、3 ヶ月齢において野生型マウスを比較対照として心機能及び心臓エネルギー代謝を解析した。心臓超音波を用いた測定で心機能は正常であった。心臓におけるエネルギー基質取り込みをアイソトープ標識された糖または脂肪酸を用いて評価したところ、糖取り込み及び脂肪酸取り込みは野生型マウスと差はなかった。³¹P MR スペクトロスコピーを用いて生体内で、心臓エネルギー予備能の指標であるクレアチンリン酸（PCr）/β ATP 比を測定したところ正常であった。更にメタボローム解析により心臓組織における代謝産物量を測定したところ解糖系の代謝産物のうち Pgαm2 が触媒する反応の前後の代謝産物量に変化がみられたが、解糖系の上流及び最終代謝産物である乳酸のレベルには変化がなかった。クエン酸回路の中間代謝産物や各種アミノ酸の代謝産物量も変化していた。心筋から単離したミトコンドリアを用いた実験では、呼吸能が低下しており、活性酸素種産生能が亢進していた。安静時における心機能は正常であったが、Pgαm2 強発現は心臓エネルギー代謝を修飾していたので、ストレス下における心機能を検討した。まず心臓カテーテルを挿入しドブタミン負荷下に左心室機能を測定したところ、Pgαm2 マウスではドブタミンに対する反応低下がみられた。更に大動脈縮窄術により圧負荷をかけたところ、心収縮能の低下及び心肥大と心筋組織線維化の悪化がみられた。 【結論】解糖系酵素ホスホグリセリン酸ムターゼの恒常的強発現はマウスにおいて心臓エネルギー代謝を修飾しストレス抵抗性を低下させた。			

(論文審査の結果の要旨) 心不全の発症と進展は心臓エネルギー代謝の変化を伴う。特に糖代謝の変化は心不全の病態生理に重要な役割を果たすと考えられている。解糖系酵素の一つであるホスホグリセリン酸ムターゼ（Pgαm2）が心臓の機能やエネルギー代謝に及ぼす影響を検討する為、心臓特異的に Pgαm2 を強発現する遺伝子改変マウスを作製した。安静時の心機能、糖及び脂肪酸の取り込み、心臓エネルギー予備能は野生型マウスと差がなかった。メタボローム解析の結果、解糖系の代謝産物のうち Pgαm2 が触媒する反応の前後の産物量は変化したが、解糖系のより上流や最終代謝産物の乳酸のレベルは変化しなかった。クエン酸回路や各種アミノ酸の代謝産物量も変化していた。心筋から単離したミトコンドリアの呼吸能は低下し、活性酸素種産生能は亢進していた。心臓のストレス抵抗性を検討したところ、ドブタミン負荷に対する収縮性の低下がみられ、大動脈縮窄術による圧負荷により心収縮能の低下及び心肥大と心筋組織線維化の悪化がみられた。よってマウス心臓における恒常的 Pgαm2 強発現は解糖系、クエン酸回路、アミノ酸代謝に変化をもたらし、ミトコンドリア機能障害を惹起する事により、心臓のストレス抵抗性を低下させたと考えられる。 以上の研究はPgαm2 の心臓エネルギー代謝における新たな役割を見出すことに貢献し心不全発症における心臓エネルギー代謝異常の関与の理解に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成25年12月19日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。
要旨公開可能日： 年 月 日 以降