

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	新妻 晋一郎
論文題目	Effect of Persistent Activation of Phosphoinositide 3-kinase on Heart (恒常的PI3 キナーゼ活性化が心臓に与える影響)		
(論文内容の要旨)			
【背景】インスリン/インスリン様増殖因子-1 シグナルは、細胞において、代謝、増殖、生存性など多くの生物学に重要な役割を果す。PI3 キナーゼ (PI3K) はインスリン/インスリン様増殖因子-1 経路の重要な構成分子である。マウスの心臓において恒常的な PI3K の活性化が全般的な遺伝子発現および細胞老化のマーカーに与える影響を検討した。 【方法と結果】まず、心臓特異的に PI3K を恒常的に活性化させた遺伝子改変マウスを用いて、マイクロアレイ解析により恒常的 PI3K 活性化が心臓の遺伝子発現に与える影響を包括的に解析した。包括的遺伝子発現解析の結果、複数の熱ショック蛋白の遺伝子発現が増加していることが分かった。PCR 法による定量の結果でも、熱ショック蛋白 90 及び 110 の遺伝子発現が恒常的 PI3K 活性化により増加していた。PI3K の下流にある哺乳類ラパマイシン標的蛋白質 (mammalian target of rapamycin) の活性を阻害するラパマイシンを野生型マウスに投与したところ、ラパマイシンにより熱ショック蛋白の発現が誘導された。a forkhead box O (FOXO) はインスリン/インスリン様増殖因子-1 シグナル経路の下流にある転写因子で熱ショック蛋白の発現を調節する。恒常的な PI3K 活性化により FOXO1 の蛋白量は増加し心筋細胞の核に局在した。さらに、インスリン/インスリン様増殖因子-1 シグナル経路の構成分子の遺伝子発現を検討したところ、恒常的 PI3K 活性化により insulin receptor substrate-2 の遺伝子発現が低下し、phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten (PTEN) の遺伝子発現が増加していた。これらの結果より、恒常的 PI3K 活性化はインスリン/インスリン様増殖因子-1 シグナル経路の構成分子の発現や細胞内局在を修飾することがわかった。次に 20 カ月齢の老齢マウスを用いて、恒常的 PI3K 活性化が細胞老化マーカーの発現に与える影響を検討した。老齢の野生型マウスと老齢の恒常的 PI3K 活性化マウスの間に、加齢関連 β ガラクトシダーゼ活性、細胞周期抑制分子発現、炎症関連分子発現、リポフスチン量などの細胞老化マーカーに差を認めなかった。また、恒常的な PI3K の活性化は加齢に伴う心肥大を増強し軽度の心機能低下を引き起こした。 【結論】恒常的 PI3K 活性化は熱ショック蛋白の遺伝子発現を増加させ、インスリン/インスリン様増殖因子-1 シグナルの構成分子の発現と細胞内局在の修飾を伴った。また、恒常的 PI3K 活性化は心臓における細胞老化マーカーの発現に影響を与えなかった。			

（論文審査の結果の要旨） 加齢は心血管疾患発症の大きな危険因子である。インスリン/インスリン様増殖因子-1 (Ins/IGF-1) シグナル伝達経路は、細胞の代謝、増殖、生存性などに重要な役割を果している。PI3K は Ins/IGF-1 経路の重要な構成分子である。心臓特異的に PI3K を恒常的に活性化させた遺伝子改変マウスの心臓を用いて、マイクロアレイ解析により心臓の遺伝子発現に与える影響を包括的に解析したところ、複数の熱ショック蛋白の遺伝子発現が増加していた。恒常的な PI3K 活性化により Ins/IGF-1 経路の下流に存在する転写因子 FOXO1 の蛋白量が増加し心筋細胞の核に局在した。また、恒常的 PI3K 活性化により、Ins/IGF-1 経路の構成分子の遺伝子発現が修飾されていた。老齢マウスを用いた検討では、恒常的 PI3K 活性化は細胞老化マーカーに影響を与えなかった。以上、恒常的 PI3K 活性化が、加齢に伴う心肥大を増強し軽度の心機能低下を引き起こすことを見出した。恒常的 PI3K 活性化は、タンパク質品質管理に關与する熱ショック蛋白質の遺伝子発現を増加させ、細胞内 Ins/IGF-1 経路の構成分子の発現と局在を修飾した。 以上の研究は心臓における細胞内 Ins/IGF-1 経路の役割の解明に貢献し、心不全の病態解明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24年8月8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