

審査の結果の要旨

氏名 池田 弘之

本研究は心不全等の心疾患治療の選択肢の一つとなり得る生理的心肥大のメカニズムを明らかにするために、心筋細胞特異的インスリン様成長因子受容体ノックアウトマウス (CIGFRKO)、心筋細胞特異的インスリン受容体ノックアウトマウス (CIRKO) および両者のノックアウトマウスを作成し解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 心筋細胞特異的インスリン様成長因子受容体ノックアウトマウス (CIGFRKO) の解析の結果、成体のマウスにおいて CIGFRKO には明らかな表現型が認められないことが示された。4 週間の水泳による運動負荷試験の結果、コントロール群(野生型)と CIGFRKO 群の両者において同等の生理的心肥大が認められた。両群を、心体重比・組織学的な心筋細胞横断面積・心臓超音波検査による心収縮能を指標として比較したところ、両群間に有意差は認められなかった。以上のことから、心筋細胞特異的インスリン様成長因子受容体ノックアウトマウスにおいても生理的心肥大はおこることが示された。
2. 野生型マウスにおいては、心筋組織におけるインスリン様成長因子受容体 (IGFR) タンパク発現量が運動負荷により増加するのに対し、CIGFRKO においては、タンパク発現量は安静時にも運動負荷時にも低く保たれていることが示された。さらに、インスリン様成長因子 (IGF) を経静脈的に投与した場合にも、CIGFRKO においては、IGFR のチロシンリン酸化が起きないことが確認された。これらの結果から、CIGFRKO において IGFR を介するシグナルが機能的に破壊されていることが示された。IGF 投与実験においてインスリン受容体 (IR) のチロシンリン酸化とその下流の Akt のリン酸化が、野生型と CIGFRKO の両者の心臓において同等にみられたことから、IR が IGF により活性化され、IGFR を介するシグナルの欠損を代償している可能性が考えられた。
3. 心筋細胞特異的インスリン受容体欠損マウス (CIRKO) を用い、4 週間水泳運動負荷を行った実験結果より、野生型と同程度の心肥大が誘導されることが、心体重比・組織学的検討により示された。この結果から、IR を介するシグナルは運動による生理的心肥大の成立に不可欠ではないことが示された。
4. 心筋細胞特異的 IGFR・IR ダブルノックアウトマウス (CDKO) の解析により、CDKO は生後 6 週以内に著明な心不全を呈し 24 週以内に死亡することが示された。
5. 心筋細胞特異的に IGFR の二つの遺伝子座と IR の一つの遺伝子座をノックアウトしたマウス (IGFR^{-/-}IR^{+/-}) の安静群においては野生型と同等の心体重比であった。しかし、IGFR^{-/-}IR^{+/-}マウスでは 4 週間水泳負荷による生理的心肥大の誘導は野生型マウスに比して有意に減少していることが心体重比・組織学的検討により示された。
6. IGFR の一つの遺伝子座と IR の二つの遺伝子座をノックアウトしたマウス

7. これら IGFR^{-/-}IR^{+/-}マウスおよび IGFR^{+/-}IR^{-/-}マウスの解析結果から、IR の遺伝子座が一つ残存することによる IR タンパクの発現は正常な心臓の成長を維持するには十分であるが、生理的心肥大を起こすには十分でないと考えられた。これに対し、IGFR の遺伝子座が一つ残存することによる IGFR タンパクの発現のみでは、生後の心臓の成長および機能維持に不十分であり、運動による生理的心肥大の誘導にも不十分であることが示された。

以上、本論文は、心筋細胞特異的インスリン様成長因子受容体ノックアウトマウス (CIGFRKO)、心筋細胞特異的インスリン受容体ノックアウトマウス (CIRKO) および両者のノックアウトマウスの解析から、運動によって誘導される心肥大の成立過程において、インスリン様成長因子 (IGF) はインスリン様成長因子受容体 (IGFR) とインスリン受容体 (IR) の両者を活性化すること、ならびにインスリン様成長因子受容体 (IGFR) を介するシグナルとインスリン受容体 (IR) を介するシグナルの間に相補性が存在することを明らかにした。本研究は、心疾患治療の選択肢の一つとなり得る生理的心肥大のメカニズムの解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。