

GSK-3 β heterozygous knockout is cardioprotective in a knockin mouse model of familial dilated cardiomyopathy

モハメド, ラシャ モハメド サブリ モハメド

<https://hdl.handle.net/2324/1785355>

出版情報：九州大学, 2016, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

(別紙様式2)

氏名	ラシヤ モハメド サブリ モハメド モハメド
論文名	GSK-3 β heterozygous knockout is cardioprotective in a knockin mouse model of familial dilated cardiomyopathy
論文調査委員	主査 九州大学 教授 塩瀬 明 副査 九州大学 教授 三浦 岳 副査 九州大学 教授 北園 孝成

論文審査の結果の要旨

グリコーゲン合成酵素キナーゼ β (GSK3 β)は心臓の生理と病理において中心的役割を果たしている。本研究は家族性拡張型心筋症(DCM)におけるGSK3 β の役割を明らかにしようとするものである。

そのため、GSK3 β ヘテロ接合体ノックアウト突然変異(GSK3 β +/- KO)と同時に家族性DCMの遺伝的原因の一つである心筋トロポニンT(cTnT) Δ K210(Lys210欠失突然変異)ノックイン(KI)突然変異を導入したモデルマウスを作成した。GSK3 β +/- KOは、ヘテロあるいはホモ接合体 Δ K210 cTnT KI 突然変異をもつDCMマウスにおいて、心不全を伴うそれぞれ緩やかなあるいは急速な左心室収縮機能の低下を抑えた。

さらに、GSK3 β +/- KOは、ホモ接合体 Δ K210 cTnT KI 突然変異をもつDCMマウスにおいて、心拡大、心筋線維化および心筋アポトーシスを抑え、心不全の指標である心筋 β ミオシン重鎖アイソフォームの発現を低下させた。GSK3 β +/- KOはこれらのDCMマウスの生存期間も延ばした。

本研究は、 Δ K210 cTnT 突然変異による家族性DCMにおいてGSK3 β 阻害が心臓保護的であることを示唆している。

以上の実験結果はこの方面の研究に新知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験結果等について説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容およびこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格とした。