

GFAT2 mediates cardiac hypertrophy through HBP- O-GlcNAcylation-Akt pathway

石北, 陽仁

<https://hdl.handle.net/2324/6787505>

出版情報 : 九州大学, 2022, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : (c) 2021 The Authors. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

氏名： 石北 陽仁

論文名： GFAT2 mediates cardiac hypertrophy through HBP-0-GlcNAcylation-Akt pathway
(GFAT2はHBP-0-GlcNAcylation-Akt経路を介して心肥大を仲介する)

区分： 甲

論文内容の要旨

グルコース代謝による心臓肥大を媒介する分子メカニズムは完全には理解されていない。糖分解の副経路であるヘキソサミン生合成経路 (HBP) は、翻訳後修飾であるタンパク質へのO結合N-アセチルグルコサミンモチーフ (O-GlcNAcylation) の付着に関与することが知られている。ここでは、重要なHBP酵素であるグルタミン-フルクトース-6-リン酸アミドトランスフェラーゼ2 (GFAT2) が心臓のGFATの主要なアイソフォームであり、イソプロテレノール (ISO) を含むいくつかの肥大刺激に反応して増加することを示す。GFAT2のノックダウンは、AktのO-GlcNAcylationおよび活性化の抑制を伴って、ISO誘発性心筋細胞肥大を抑制する。GFAT2のノックダウンは、Akt阻害による抗肥大効果に影響を与えない。HBPの基質であるグルコサミンの投与は、タンパク質O-GlcNAcylation、Akt活性化および心筋細胞肥大を誘発する。マウスにおいて、GFATの阻害剤である6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン (DON) がISOにより誘発されるタンパク質O-GlcNAcylation、Akt活性化および心臓肥大を軽減する。我々の結果は、GFAT2がHBP-0-GlcNAcylation-Akt経路によって心筋細胞肥大を媒介し、心臓肥大の重要な治療標的となり得ることを示している。