

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

(別紙様式2)

氏名	石北 陽仁
論文名	GFAT2 mediates cardiac hypertrophy through HBP-O-GlcNAcylation-Akt pathway
論文調査委員	主査 九州大学 教授 久場 敬司 副査 九州大学 教授 住本 英樹 副査 九州大学 教授 小川 佳宏

論文審査の結果の要旨

主論文内容の要旨：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した。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した。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かった。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した。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した。申請者らの結果は、GFAT2がHBP-O-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。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な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、実験成績など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及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者15名であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士（医学）の学位に値すると認める。