

Akt-mTOR シグナルによる心機能調節機構の解明

塩島一朗

関西医科大学 内科学第二講座

【研究の背景】

社会の高齢化の進行にともない心不全患者数は年々増加傾向にある。心不全の病態生理にはいまだ不明な点が多く、心不全発症機構の解明と有効な治療法の開発が望まれている。

インスリンシグナルは受容体型チロシンキナーゼであるインスリン受容体(insulin receptor: IR)にインスリンが結合することにより活性化される。細胞内では PI3-kinase や Akt などのシグナル分子によって伝達され、GSK-3 を介した転写調節・翻訳調節、mTOR を介した翻訳調節・血管新生、さらに FOXO ファミリーの転写因子を介した蛋白分解など、きわめて多彩な細胞機能調節作用を有する。また、GLUT4 の膜移行などの調節を介して、糖代謝に関与している事が知られている。

我々は成体における心筋インスリンシグナルが心機能に及ぼす影響を検討するために、tamoxifen 誘導型心筋細胞特異的インスリン受容体ノックアウトマウス(inducible Cardiac-specific IR KnockOut (iCIRKO) マウス)を作成した。このマウスに生後 12 週から 2 週間 tamoxifen を投与すると、2 週間後にはインスリン受容体の発現レベルは著明に低下し、心筋特異的インスリン受容体欠損が得られたことを確認した。tamoxifen 投与開始後 3 週(15 週齢)で表現型を解析すると、iCIRKO マウスでは左室収縮能の低下が認められた。さらに細胞内シグナルの解析から、インスリンシグナルの下流では Akt-mTOR 経路が選択的に抑制されていることが明らかになった。以上の結果は、成体の心臓におけるインスリンシグナルが Akt-mTOR を介して心機能を制御する可能性を示唆するものと考えられた。

【目的】

そこで本研究ではインスリンシグナルによる心機能調節機構における Akt-mTOR 経路の病態生理学的意義を明らかにすることを目的とした。

【方法】

Akt-mTOR 経路による心機能制御機構を明らかにするために以下の検討を行った。
① mTOR の阻害薬である rapamycin を用いて mTOR の機能を阻害し、コントロールおよび iCIRKO マウスにおける心機能を評価した。
② mTOR を活性化することが知られている分岐鎖アミノ酸を投与し、コントロールおよび iCIRKO マウスにおける心機能を評価した。
③ mTOR はオートファジーを抑制することが知られており、インスリンシグナル阻害によりオートファジーが亢進する可能性が考えられる。Bafilomycin A を用いてオートファジーを抑制したときの心機能がどのように変化するかを評価した。

【結果】

rapamycin の投与で mTOR 活性を抑制したところ、コントロールおよび iCIRKO マウスにおける心機能に変化はみられなかった。一方、分岐鎖アミノ酸を投与したところ、コントロールおよび iCIRKO マウスの心臓における mTOR 活性は亢進し、コントロールでは心機能に変化はなかったが、iCIRKO マウスにおいては心機能低下の改善がみられた。一方、Bafilomycin A でオートファジーを抑制すると iCIRKO マウスにおける心機能低下はさらに悪化した。

【考 察】

iCIRKO マウスでは Akt-mTOR 経路の活性低下と心機能低下がみられ、分岐鎖アミノ酸の投与により mTOR を活性化すると心機能低下が改善したことから、インスリンシグナルは Akt-mTOR 経路の活性化を介して心機能を正に制御していることが明らかになった。しかしながら、オートファジーを抑制しても心機能低下が改善しなかったことから、Akt-mTOR 経路はオートファジー抑制とは異なる経路で心機能を制御していることが示唆された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

インスリンシグナルは糖尿病の分野では盛んに研究され、インスリンによる糖代謝調節や細胞増殖の分子機構についてこれまで多くの知見が明らかにされている。我々はこれまで Akt シグナルが生理的心肥大を引き起こすことや、胎児期から成長期における心筋インスリンシグナルが正常な心臓の発育(成長に伴う生理的心肥大)に必要であることを報告してきたが、このような生理的心肥大におけるインスリンシグナルの意義についての報告以外には、心臓におけるインスリンシグナルの病態生理学的意義に関する報告はこれまでなされていなかった。本研究で明らかにされたインスリンシグナル伝達障害による心機能低下の分子機構は、糖尿病性心筋障害や高血圧性心筋障害など多くの病態における心機能低下の原因となっている可能性が考えられる。今後 mTOR 活性化を基盤とした心不全に対する新規治療法の開発が期待される。