

(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 永尾 優子

〔題名〕

Gsk-3 は ATF4 のプロテアソーム分解を介してマウス膵 β 細胞のアポトーシスを促進する

〔要旨〕

膵 β 細胞量の進行性減少により糖尿病が進展する。糖尿病病態では、インスリン作用障害による高血糖や脂質異常に加えインスリン産生が代償性に増加し β 細胞において小胞体ストレスが亢進する。一方、セリン・スレオニンキナーゼ Gsk-3 は PI3/Akt により抑制され、Gsk-3 制御障害が β 細胞不全と小胞体ストレス関連 β 細胞死に関連する。しかし、Gsk-3 を介した細胞障害の分子機構は十分に解明されていない。本研究では、Gsk-3 を介する小胞体ストレス応答調節と膵 β 細胞アポトーシス誘導の関連について検討を行った。

方法：単離膵ラ氏島およびマウス膵 β 細胞株で薬理学的小胞体ストレスを誘導した。Akita mouse 由来の膵 β 細胞株を遺伝的小胞体ストレスのモデルとして用いた。小分子化合物阻害薬あるいは catalytic inactive Gsk-3 β 導入により Gsk-3 活性を阻害した。結果：小胞体ストレス下では Akt/Gsk-3 経路が減弱し Gsk-3 が活性化した。Gsk-3 抑制により ATF4 蛋白発現が増加した。これには ATF4 の蛋白分解速度低下が関連し、Gsk-3 が ATF4-Ser214 リン酸化を介して ATF4 と SCF- β TrCP の結合とそれに続くユビキチン化蛋白分解を促進することが明らかになった。次に、Gsk-3 抑制によるアポトーシス減弱を確認し、この効果は DN-ATF4 導入あるいは ATF4 ノックダウンにより有意に減弱した。機構的には、Gsk-3 抑制が eIF2- α の脱リン酸化と 4E-BP1 発現を増強し、これらが全般的蛋白翻訳の動態と関連した。さらに、Akita mouse 由来の膵 β 細胞株でも同様に Gsk-3 抑制の効果を確認した。以上の結果より、インスリンシグナルとストレス応答のクロストークが明らかになり、Gsk-3/ATF4 経路が糖尿病における β 細胞保護の治療標的となる可能性が示唆された。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

令和5年7月5日

報告番号	医博乙第1108号	氏名	永尾 優子
論文審査担当者	主査教授	朝霧 成孝	
	副査教授	松 永 和 人	
	副査教授	宮 本 達 雄	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Gsk-3 はATF4 のプロテアソーム分解を介してマウス膵β細胞のアポトーシスを促進する			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Gsk-3 mediated proteasomal degradation of ATF4 is a proapoptotic mechanism in mouse pancreatic β-cells			
(Gsk-3 を介した ATF4 のプロテアソーム分解は、マウス膵β細胞のアポトーシス促進メカニズムである)			
掲載雑誌名 International Journal of Molecular Sciences			
第 23 巻 第 21 号 13586 (2022 年 11 月 掲載)			
著者 (全員を記載)			
Yuko Nagao, Kikuko Amo-Shiinoki, Hiroko Nakabayashi, Masayuki Hatanaka, Manabu Kondo, Kimie Matsunaga, Masahiro Emoto, Shigeru Okuya, Yukio Tanizawa, and Katsuya Tanabe			
(論文審査の要旨)			
<p>セリン・スレオニンキナーゼ Gsk-3 は小胞体ストレス関連β細胞死誘導に関連する。しかし、その機構は解明されていない。本研究では、Gsk-3 の小胞体ストレス応答制御とアポトーシス誘導における役割を解明した。</p> <p>方法：マウス単離膵ラ氏島および膵β細胞株で小胞体ストレスを誘導した。Ins2 遺伝子変異マウス由来膵β細胞株を遺伝的小胞体ストレスモデルとした。小分子化合物あるいはcatalytic inactive Gsk-3β導入によりGsk-3活性を阻害した。</p> <p>結果：小胞体ストレス誘導によりAkt/Gsk-3経路が減弱しGsk-3が活性化した。Gsk-3抑制によりATF4蛋白質発現が増加した。これにはATF4蛋白質分解速度の低下が関連し、Gsk-3がATF4-Ser214をリン酸化しATF4-SCFβTrCPの結合と引き続いて起きるユビキチン化蛋白質分解を促進することを明らかにした。また、Gsk-3抑制によりアポトーシスは減弱し、この効果はdominant negative-ATF4導入あるいはATF4ノックダウンにより減弱した。Gsk-3抑制により全般的蛋白質翻訳の動態が変化し、これにはeIF2αの脱リン酸化と4E-BP1発現の増強が関連した。Ins2遺伝子変異膵β細胞株でも同様にGsk-3抑制の効果が確認できた。以上より、インスリンシグナルと小胞体ストレス応答のクロストークが明らかになり、Gsk-3/ATF4経路が糖尿病におけるβ細胞保護の治療標的となる可能性が示唆された。</p> <p>本研究は、Gsk-3活性がATF4のプロテアソーム蛋白質分解を促進し、膵β細胞におけるアポトーシス誘導を増強することを明らかにした。この発見は、膵β細胞における小胞体ストレス応答調節とアポトーシス誘導におけるGsk-3活性の意義を初めて明らかにしたものであり、学位論文として価値があると認められた。</p>			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。