HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	心不全における骨格筋ミトコンドリアタンパクのアセチル化修飾は脂肪酸酸化障害と運動耐容能低下に関わる [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	津田, 正哉
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第13014号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/70534
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号：2393
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Masaya_Tsuda_review.pdf (審査の要旨)

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　津田　正哉

審査担当者　主査　教授　南須原　康行
副査　教授　岩崎　倫政
副査　教授　丸藤　　哲
副査　教授　森本　裕二

学 位 論 文 題 名

心不全における骨格筋ミトコンドリアタンパクのアセチル化修飾は
脂肪酸酸化障害と運動耐容能低下に関わる
（Protein Acetylation in Skeletal Muscle Mitochondria Is Involved in
Impaired Fatty Acid Oxidation and Exercise Intolerance in Heart Failure）

申請者は，心不全における運動耐容能低下の機序として，ミトコンドリアタンパクのアセチル化修飾による脂肪酸酸化調節を介した骨格筋機能の制御に着目して実験を行った．まず，心不全患者および健常対照者の血液サンプルを用いてメタボロミクス解析を行い，血漿アセチルリジンが心不全患者において増加し，運動耐容能の指標である最高酸素摂取量と負の相関を示すことを明らかにした．次に運動耐容能低下を呈する心筋梗塞後心不全モデルマウスと偽手術（sham 手術）マウスを作成し，心不全群において，骨格筋の全組織抽出液でタンパクアセチル化修飾には差を認めなかったのに対して，単離したミトコンドリア分画でタンパクアセチル化修飾の亢進を認め，あわせてミトコンドリアに局在する脱アセチル化酵素であるサーチュイン 3（SIRT3）の発現が低下していることを示した．さらに，免疫沈降‐質量分析法を用いてアセチル化タンパクの網羅的解析を行い，心不全群において，ミトコンドリアに局在するタンパクのうち，特に脂肪酸酸化に関連するタンパクでアセチル化修飾が亢進していることを示し，脂肪酸 β 酸化関連酵素のひとつである β-ヒドロキシアシル CoA デヒドロゲナーゼ（β-HAD）の酵素活性ならびに脂肪酸酸化の基質存在下におけるミトコンドリア呼吸能が低下していることを明らかにした．また，RNA 干渉法を用いて SIRT3 のノックダウンを行った培養骨格筋細胞において，全細胞抽出液ではタンパクアセチル化修飾に差を認めず，単離したミトコンドリア分画でタンパクアセチル化修飾が亢進し，β-HAD の酵素活性が低下していることを示した．

審査にあたり，まず副査である森本教授からは，心不全において遠隔臓器である骨格筋に障害が生じる機序についての質問があった．申請者は，本研究を含めて，これまで心不全における骨格筋障害の機序を直接証明した研究はないものの，心不全の病態において重要な役割を果たしているレニン・アンジオテンシン系や交感神経系に代表される神経体液因子に加えて，本研究では SIRT3 の発現が低下していることから，SIRT3 の制御に関わるとされる代謝や栄養環境の関与が想定されると回答した．副査である丸藤教授からは，

DNA 結合制御タンパクであるヒストンタンパクのアセチル化修飾による転写レベルの変化についての質問があった．申請者は，本研究において脂肪酸酸化に関連するタンパクの発現が心不全群と sham 手術群との間で差を認めなかったことから，翻訳後修飾であるアセチル化修飾が重要な役割を果たしていると考えられたが，更に時間経過を追うことにより転写レベルの変化が明らかになる可能性があると回答した. 副査である岩崎教授からは，身体活動低下に伴う骨格筋委縮の運動耐容能低下への関与についての質問があった．申請者は，今回の実験で用いた心不全モデルマウスでは，身体活動度の低下を認めず，骨格筋重量の減少も認めなかったものの，組織学的評価を行っていないため，肉眼的な筋委縮に至る前段階を見ている可能性はあると回答した．最後に主査である南須原教授からは，既に報告のある心筋におけるタンパクアセチル化修飾と同様の現象が骨格筋においても起きていると考察した中で, 主として骨格筋が運動能力を規定していると考えた根拠について，慢性閉塞性肺疾患における運動耐容能低下を例に挙げ，SIRT3 を制御する機序として炎症の関与についての質問があった．申請者は，心不全患者において強心薬により一時的に心拍出量を増加した場合に運動耐容能が改善しなかったことや，逆に運動トレーニングにより運動耐容能が改善した際にも有意な心拍出量の増加は得られなかったという過去の報告から，心不全における運動耐容能を規定する因子として骨格筋機能が重要であると考えられること，心不全においても全身炎症が病態に関与することが示唆されているものの，SIRT3 の制御については代謝や栄養環境と関連したという報告はあるのに対して炎症との関連について検討された研究がないことから，今後検証する余地はあると回答した．

申請者は，いずれの質問に対しても自己の実験データや文献的考察に基づいて，概ね適切に返答した．この論文は，未解明である心不全における骨格筋障害，運動耐容能低下の機序として，骨格筋ミトコンドリアタンパクの SIRT3 を介するアセチル化修飾ならびに脂肪酸酸化の調節に注目した点において高く評価され，今後，SIRT3 を治療標的として骨格筋ミトコンドリアタンパクのアセチル化修飾へ介入することにより，骨格筋機能ならびに運動耐容能の改善を目指した新規治療法の開発が期待される．審査員一同は，これらの成果を高く評価し，大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ，申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した．