HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	心不全におけるミトコンドリア機能の心筋治療法の確立に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	前川, 聡
Description	配架番号：2480
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13466号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74742
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Satoshi_Maekawa_review.pdf, 審査の要旨

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　前川 聡

主査　教授　廣瀬 哲郎
審査担当者　副査　教授　大場 雄介
副査　教授　松居 喜朗
副査　教授　畠山 鎮次

学 位 論 文 題 名

心不全におけるミトコンドリア機能の心筋治療法の確立に関する研究
(Studies on determination of regulatory factor of mitochondrial function and the development of new therapy based on the mitochondrial function in heart failure)

本研究では、心不全マウスの心筋ミトコンドリア complex II 呼吸能の機能低下のメカニズムを明らかにし，治療法を開発することを目的とした．心筋梗塞（MI，myocardial infarction）マウスの心筋ミトコンドリア complex II 呼吸能は早期（MI 発症後 7 日まで)，慢性期（MI 発症後 14 日～28 日）ともにコントロール群と比較して低下したが，低下した原因は異なっていた．早期にはミトコンドリア当たりの complex II サブユニットや会合因子の発現量の低下が複合体としての complex II 発現量低下を招き，その結果 complex II 呼吸能が低下した．慢性期にはヘム合成やケトン体の利用亢進によりサクシニル CoA が消費されて減少し，ミトコンドリアタンパクのサクシニル化が低下した．サクシニル化の低下により complex II 呼吸能は低下し，サクシニル CoA をミトコンドリアに添加することでミトコンドリアタンパクのサクシニル化，complex II 呼吸能は改善した．しかし、サクシニル化は complex II 複合体の発現量には関与しないと考えられた．発現量低下に関与する要因として，ミトコンドリア当たりのカルジオリピンが MI 群で低下しており，カルジオリピンの低下が complex II 発現量の低下、機能低下に関与していると考えられた．

審査にあたり，まず副査の大場教授から急性期 SDH サブユニットのミトコンドリア内発現量低下のメカニズムについて質問があり，申請者は「SDH サブユニットの細胞内発現量は低下しておらず，細胞質からミトコンドリアへの移行が低下していると考えている、また SDH サブユニットのミトコンドリアへの移行に関与すると考えられている TOM や TIM のサブユニットの発現量が MI 群で低下していた.」と回答した．これに対して大場教授から「TOM や TIM の低下は慢性期には改善しているのか.」と質問があり，申請者は「その点については現時点で評価しておらず明らかではない．今後評価が必要であると考えている.」と回答した．また，副査の松居教授からは，心筋が低酸素に陥るメカニズムについて質問があり，申請者は「メカニズムは明らかでは

ないが，心拍出量低下に伴うものと考えている．CA9 や Glut1 の mRNA レベルの評価から心筋は低酸素状態であると考えている.」と回答した. 副査の畠山教授から「今回の研究でなぜ complex II に着目したのか.」と質問があり，申請者は「ミトコンドリア呼吸能の評価において，complex I には有意差がなく，complex II は MI 群で有意に低下したため.」と回答した．また，畠山教授から「succinyl-CoA が増加したことが CTA サイクルにおいて succinate の増加を招き，これが complex II 機能に関与した可能性はないか.」と質問があり，申請者は「ミトコンドリア機能を測定する際に succinate が飽和するまで（succinate をそれ以上加えてもミトコンドリア機能が増加しなくなるところまで）succinate を加えてミトコンドリア機能を測定したため，succinate 量の影響は除外できたと考えている.」と回答した. 最後に主査の廣瀬教授から,「BN-PAGE で，SDH 複合体だけでなくサブユニットを同時にみることはできないのか.」と質問があり，申請者は「BN-PAGE では分子量の小さな分子のバンドが見られず評価は困難である.」と回答した. また，廣瀬教授から「ウェスタンブロッティングのコントロールは何を使用しているのか.」と質問があり，申請者は「CBB 染色を用いている.」と回答した．これに対して，廣瀬教授から「微妙な発現変化を検出するには、発現量の変わらないタンパク質のウェスタン検出をコントロールとした方が正確に評価できる」とコメントがあった．また,「in vitro で長時間低酸素暴露した実験を行うことで慢性期を模倣することはできるのか.」と質問があり，申請者は「MI の心筋には低酸素以外の影響も多く,単純に長時間の低酸素で MI を模倣するのは困難と考えられる.」と回答した.

この論文は，心不全の心筋ミトコンドリアにおいて complex II 機能が低下するメカニズムを初めて明らかにした点において高く評価され，心不全に対するミトコンドリア機能低下を標的とした新たな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充分な資格を有するものと判定した.