

氏名	小柳 えり
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 4483 号
学位授与の日付	平成 24 年 3 月 23 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Protective action of L-carnitine on cardiac mitochondrial function and structure against fatty acid stress (脂肪酸ストレスに対するL-カルニチンの心筋ミトコンドリア機能と形態保護作用)
--------	---

論文審査委員	教授 大塚 愛二 教授 松浦 栄次 准教授 草野 研吾
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

脂肪酸は心筋ミトコンドリアのエネルギー源となり、その際にはL-カルニチンが必須とされる。過剰の脂肪酸による心筋障害の可能性としてL-カルニチン不足が考えられている。本研究は、ラット心筋単離ミトコンドリアを用いて、脂肪酸ストレスに対するL-カルニチンのミトコンドリア保護作用について検討した。パルミトイル CoA を基質としたミトコンドリア呼吸はL-カルニチンで促進し、ミトコンドリア膜脱分極と膨潤は抑制された。パルミトイル CoA によるミトコンドリアクリステ構造の崩壊は、L-カルニチン前処理で劇的に抑制された。カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I 阻害剤ヒドロキシメチルグリシンや電子伝達系複合体 I 阻害剤ロテノンの添加によるミトコンドリア呼吸停止条件下でもミトコンドリア膨潤は L-カルニチン存在下で抑制され、L-カルニチンのミトコンドリア膜安定化作用が示された。さらに、L-カルニチンはミトコンドリアからのシトクロム c 放出を抑制し、アポトーシスから保護する可能性が示された。

論文審査結果の要旨

本研究は、ラットの心筋から単離したミトコンドリアを用いて、脂肪酸ストレスに対するL-カルニチンのミトコンドリア保護作用について検討したものである。パルミトイル CoA を基質としたミトコンドリア呼吸が L-カルニチンで促進され、ミトコンドリア膜脱分極を膨潤が抑制されること、また、パルミトイル CoA によるミトコンドリアクリステの構造の崩壊が L-カルニチン前処理により抑制されることを示し、さらに、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I 阻害剤や電子伝達系複合体 I 阻害剤によるミトコンドリア呼吸停止条件下でもミトコンドリア膨潤は L-カルニチン存在下で抑制され、ミトコンドリア膜安定化作用を明らかにした。そして、L-カルニチンがミトコンドリアからのシトクロム c 放出を抑制し、アポトーシスから保護する可能性を示した。これらはL-カルニチンの心筋ミトコンドリア保護作用について重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。