

博士(医学) 渡辺 知幸

論文題目

Roles of mitochondrial fragmentation and reactive oxygen species in mitochondrial dysfunction and myocardial insulin resistance

(ミトコンドリア機能不全と心筋インスリン抵抗性におけるミトコンドリア分裂と活性酸素種の役割)

論文審査の結果の要旨

インスリン抵抗性が引き起こす心筋代謝障害は、心不全をさらに増悪させると報告されている。しかし、ミトコンドリアの形態異常がインスリン抵抗性に与える影響については余り分かっていない。そこで、申請者は心筋インスリン抵抗性における dynamin-related protein-1 (DRP1: ミトコンドリア分裂蛋白質)の役割を検討した。H9c2 心筋細胞に DRP1 の過剰発現、過酸化水素の負荷、あるいはパルミチン酸を負荷し、インスリン抵抗性を作成した。DRP1 を過剰発現させた心筋細胞に Mn (III) tetrakis (1-methyl-4-pyridyl) -porphyrin pentachloride (TMPyP) を投与するとインスリン抵抗性とミトコンドリア機能障害が改善した。また、siRNA によって DRP1 発現を抑制すると、過酸化水素誘発性のミトコンドリア機能障害とインスリン抵抗性が改善された。以上から、DRP1 と活性酸素種による協調的亢進作用がミトコンドリア機能障害とインスリン抵抗性を引き起こすことを示した。次に、パルミチン酸誘発性インスリン抵抗性に対して siRNA を用いて DRP1 発現を抑制し、また TMPyP を用いて活性酸素種を消去したところ、AKT セリン残基のリン酸化抑制は改善したが、ミトコンドリア膜電位の脱分極と糖の取り込み抑制には改善が認められなかった。申請者は、(1) DRP1 と活性酸素種との協調的亢進作用によるミトコンドリア機能障害とインスリンシグナル伝達抑制が心筋インスリン抵抗性を起こすこと、(2) パルミチン酸誘発性インスリン抵抗性には、協調的亢進作用以外のメカニズムの関与があることを示した。審査委員会では、心不全の増悪に重要と考えられているインスリン抵抗性とミトコンドリア形態異常との関係を明らかにしたことを高く評価した。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 梅村 和夫

副査 椎谷 紀彦

副査 山本 清二