



Resolution of mitochondrial oxidant stress improves aged-cardiovascular performance

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2017-01-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大和田, 卓史 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000163

論文内容要旨

しめい 氏名	おおわだ たかし 大和田 卓史
学位論文題名	Resolution of mitochondrial oxidant stress improves aged-cardiovascular performance (ミトコンドリアにおける酸化ストレスの消去は、老化に伴う心血管機能低下を改善する)
【背景】加齢は、ミトコンドリアにおける酸化ストレスを増悪させる重要な因子であると同時に、不可逆的な心疾患のリスクファクターである。しかしながら、ミトコンドリアにおける抗酸化療法の、加齢心における機能低下への効果については不明な点が多いのが現状である。 【方法】本研究ではミトコンドリアにおける活性酸素の消去が、老化により低下した心血管機能に与える効果について、ミトコンドリア選択的活性酸素消去剤である MitoTEMPO を投与した老齢マウスを用いて検討した。MitoTEMPO は皮下埋め込み型ミニポンプを用い老齢マウス（74 週齢）に対して 180 $\mu\text{g/kg/day}$ で 28 日間投与を行った。生理食塩水を同量投与した老齢マウスと若齢マウス（8 週齢）についても検討を行った。 【結果】老齢マウスでは、若齢マウスに比較し、心筋細胞ミトコンドリアにおける活性酸素産生量、過酸化水素産生量が増加しており、心筋における NADPH oxidase 活性上昇がみられた。また、心エコーを用いた計測では、老齢マウスにおいては若齢マウスに比較し左室収縮能や拡張能の低下を認めた。さらに老齢マウスの冠動脈においては内皮依存性拡張反応の低下を若齢マウスの冠動脈に比して認めた。老齢マウスに MitoTEMPO を投与することにより、ミトコンドリアにおける酸化ストレスは、若齢マウスと同等にまで消去され、同時に左室収縮能、拡張能、冠血管拡張能も改善した。また MitoTEMPO の投与により、大動脈での eNOS リン酸化や心筋ミトコンドリアのエネルギー代謝の改善を認めた。 【結語】ミトコンドリアにおける酸化ストレスの消去は、加齢に伴う心血管機能を改善した。ミトコンドリアを対象とした抗酸化療法は、加齢による心疾患の増悪に対する新たな治療法となる可能性が示唆された。	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

論文審査結果報告書

平成 28 年 2 月 12 日

氏 名 大和田 卓史

学位論文題名 Resolution of mitochondrial oxidant stress improves
aged-cardiovascular performance.

ミトコンドリアにおける酸化ストレスの消去は老化に伴う心
血管機能低下を改善する

ミトコンドリア由来の酸化ストレスが心血管機能の低下に関与することがよく知られている。本論文では、ミトコンドリアに作用し活性酸素を消去する新規化合物 MitoTEMPO を投与することにより、加齢マウスの血管機能低下が一部抑制されることを示した。また、心機能回復に伴って、心筋細胞ミトコンドリアの酸素消費が回復すること、心筋収縮力が回復すること、eNOS 発現レベルが亢進し NO 産生が回復すること、また、アセチルコリンの冠動脈拡張作用も回復することを示した。これらの結果より、老化に伴うミトコンドリア由来活性酸素の産生増加（酸化ストレス）が血管機能低下と密接に関連することを明らかにした。さらに、活性酸素を抑制する化合物が加齢性心疾患を改善する可能性を有することを示唆した。本研究は理論的に組み立てられており、使用した in vitro および in vivo の実験もよく確立されており再現性の高い結果が得られている。また、英語表現もほとんど問題が無く優れた論文であるとの評価を得た。以上より、本論文は学位を授与するに値すると判定した。

平成 27 年 12 月 17 日に行われた学位論文審査会において、4 名の審査委員および学外評価者からいくつかのマイナーコメントが提出された。これらについて、適正に修正されたことを確認した。

論文審査委員

主査	本間 好
副査	伊関 憲
副査	高瀬 信弥