



Eicosapentaenoic acid ameliorates
palmitate-induced lipotoxicity via the AMP
kinase/dynamin-related protein-1 signaling
pathway in differentiated H9c2 myocytes

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2017-06-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 坂本, 篤志 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3192

論文審査の結果の要旨

エイコサペンタエン酸(EPA)が心筋の脂質毒性に拮抗することが報告され、心疾患とミトコンドリア形態変化との関連も示唆されている。しかし、EPAの心保護効果とミトコンドリア形態変化との関連は未だ十分に検討されていない。申請者は、脂質毒性に対するEPAの心筋保護作用のメカニズムとして、ダイナミン関連タンパク質1(Drp1:ミトコンドリア分裂タンパク質)に着目した。

H9c2ラット培養心筋芽細胞を心筋細胞に分化誘導し、パルミチン酸(PAL) 400 μ Mを24時間負荷した心筋脂質毒性モデルに、EPA 50 μ Mを同時負荷して保護効果を検討した。TUNEL染色、カスパーゼ3/7活性によるアポトーシスの評価、ミトコンドリア膜電位、ATP濃度、活性酸素種の測定によるミトコンドリア機能障害の評価、および、ミトコンドリア特異的 yellow fluorescent protein (YFP)発現によりミトコンドリア形態の評価を行った。PALを負荷したH9c2心筋細胞では、アポトーシス細胞の増加、カスパーゼ3/7活性の上昇、ミトコンドリア膜電位の低下、ATPの枯渇、細胞内活性酸素種の増加が認められた。さらに、PAL負荷はミトコンドリア分裂を促進し、Drp1の発現を増加させた。EPAの同時投与はこれらの変化をすべて抑制した。RNA干渉あるいは薬理的なAMP-activated protein kinase (AMPK)活性化によるDrp1の発現抑制はPAL誘発性のこれらの変化を軽減した。RNA干渉によってAMPK発現を阻害すると、Drp1発現は亢進し、EPAによるPAL誘発性アポトーシスやミトコンドリア機能障害に対する改善効果は消失した。以上の結果から、EPAはAMPK活性化によりDrp1の発現を抑制することでミトコンドリア分裂を抑制し、結果としてPAL誘発性アポトーシスおよびミトコンドリア機能障害から心筋細胞を保護することが明らかとなった。

審査委員会では、EPAがAMPK活性化によりDrp1発現を抑制し、ミトコンドリア分裂を抑制するという心保護作用の新たな分子生物学的メカニズムを明らかにした点を高く評価した。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 福田 敦夫

副査 椎谷 紀彦

副査 沖 隆