



Intracellular renin inhibits mitochondrial permeability transition pore via activated mitochondrial extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2 during ischemia in diabetic hearts

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2018-05-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 佐藤, 照盛 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3352

論文審査の結果の要旨

糖尿病心では虚血耐性効果を有しているという報告があるが、その詳細なメカニズムは未だ解明されていない。申請者らの以前の研究では、細胞内レニンが虚血耐性効果と関連していることを見出しているが、その効果における細胞内シグナルについての報告はない。そこで、糖尿病ラットの摘出心を用いて虚血耐性とレニンによる細胞内シグナル伝達およびミトコンドリア機能との関連性を検討した。2 型糖尿病モデルとして Goto-Kakizaki ラット(糖尿病ラット)、その正常対照動物として Wistar ラット(非糖尿病ラット)を使用した。それぞれの摘出心をランゲンドルフ灌流装置にて灌流し、左前下行枝を結紮して心筋梗塞モデルを作製した。心筋梗塞後の細胞内レニンの発現は糖尿病ラットの虚血領域で亢進していた。糖尿病ラット摘出心は非糖尿病ラットと比較して、心筋梗塞後の左室拡張末期圧の上昇および左室発生圧の低下が軽減され、プロレニン受容体の下流シグナルである細胞外シグナル調節キナーゼ(ERK)においては、糖尿病ラットで亢進していた。単離ミトコンドリアにリコンビナントレニン(r-レニン)を負荷すると、糖尿病ラットおよび非糖尿病ラットのいずれも ERK のリン酸化が亢進した。糖尿病ラットのミトコンドリアでは r-レニンがミトコンドリア透過性遷移孔(mPTP)開口を抑制し、ミトコンドリアの膨化を抑制した。これらの結果から、申請者は糖尿病ラットにおいて、虚血中の細胞内レニン発現亢進がミトコンドリアの ERK を活性化させ、ミトコンドリア膜電位の過分極と mPTP 開口抑制を介して、虚血耐性効果を生じたことを見出した。

審査委員会は、糖尿病心における虚血耐性効果のメカニズムを詳細に解明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	渡邊 裕司	副査 沖 隆