



## Glycogen synthase kinase-3 $\beta$ opens mitochondrial permeability transition pore through mitochondrial hexokinase II dissociation

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2018-11-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 田中, 隆光 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/00003443">http://hdl.handle.net/10271/00003443</a>

## 論文審査の結果の要旨

グリコーゲン合成酵素キナーゼ 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) の抑制が、心保護に対して重要な働きを有すると報告されているが、そのメカニズムは十分に解明されていない。そこで、申請者は虚血再灌流障害における GSK3 $\beta$  によるヘキソキナーゼ II (mitoHK-II) のミトコンドリアからの解離とミトコンドリア透過性遷移孔 (mPTP) の開口に与える影響を検討した。

雄性 Sprague-Dawley ラットの摘出心をランゲンドルフ灌流装置に接続し、35 分間の全虚血と 40 分間の再灌流を行った。また、ラット摘出心から単離心筋細胞を採取後にサポニン処理をし、実験に供した。

再灌流後の左室発生圧 (LVDP) は低下し、mitoHK-II の解離が促進した。一方、SB216763 (GSK3 $\beta$  阻害剤) を投与すると虚血再灌流後の LVDP 低下は軽減し、mitoHK-II 解離も抑制された。以上の結果から、GSK3 $\beta$  の阻害により心機能低下が保護され、また mitoHK-II の解離が抑制された。次に、単離心筋細胞に GSK3 $\beta$  を投与すると、mitoHK-II の解離を介して mPTP が開口した。単離心筋細胞に無糖細胞内用液を灌流させて mitoHK-II の活性を抑制させると、GSK3 $\beta$  誘発による mPTP 開口は抑制された。さらに、glucose-6-phosphate により mitoHK-II の活性を抑制しても mPTP 開口が抑制された。以上の結果から、mitoHK-II 活性の抑制により mPTP 開口が抑制されることを示した。本研究において、申請者は GSK3 $\beta$  の阻害が mitoHK-II の解離を抑制し、それが mPTP 開口を抑制することにより心保護作用が生じることを見出した。

審査委員会は、GSK3 $\beta$  の阻害による心保護作用のメカニズムとして、mitoHK-II 解離の抑制が mPTP 開口を抑制したことを明確に示したことを評価した。

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 河崎 秀陽