

京都大学	博士（医学）	氏名	革嶋 恒明
論文題目	Constitutive SIRT1 overexpression impairs mitochondria and reduces cardiac function in mice (マウス心臓における SIRT1 の恒常的な過剰発現はミトコンドリア機能障害と心機能障害を引き起こす)		
(論文内容の要旨) <p>【背景】心不全の発症と進展には心臓エネルギー代謝の大きな変化を伴う。SIRT1 は酵母 Sir2 (Silencing information regulator 2) のホモログであり、NAD⁺依存性脱アセチル化酵素である。Sir2 は酵母で長寿遺伝子として知られている。哺乳類において SIRT1 は細胞エネルギー代謝調節に重要な役割を果たしていることが知られている。</p> <p>【方法と結果】SIRT1 の心臓エネルギー代謝における役割を検討する為、SIRT1 を心臓特異的に過剰発現させた遺伝子改変マウスを作製した。SIRT1 蛋白の発現量の異なる 3 つのトランスジェニックライン (低発現 : 3.2 倍、中発現 : 6.8 倍、高発現 : 20 倍) が得られた。SIRT1 を低発現または中発現するマウスは正常に生存したが、高発現するマウスは心不全を呈し約 3 ヶ月で死亡した。ドブタミン負荷下に心臓カテーテル検査を行い、心臓の収縮能と拡張能を検討した。SIRT1 を低発現するマウスの収縮能と拡張能は正常であった。SIRT1 を中発現するマウスでは、野生型マウスと比較し収縮能は正常であったが、拡張能の低下を認めた。SIRT1 を高発現しているマウスでは、収縮能と拡張能ともに低下していた。生体内で心臓のエネルギー予備能を評価する為、³¹P MR スペクトロスコピーにてリン酸クレアチン (PCr) /ATP 比を検討した。SIRT1 の低発現・中発現マウスでは、野生型と比較し PCr/ATP 比に変化はなく、安静時のエネルギー予備能は保持されていた。心臓におけるエネルギー基質の取り込みを、アイソトープ標識された脂肪酸または糖を用いて評価した。脂肪酸の取り込みは SIRT1 発現量に応じて低下し、糖の取り込みは SIRT1 の中発現・高発現マウスで増加していた。電子顕微鏡にて心臓ミトコンドリア形態を観察したところ、変性ミトコンドリア数が SIRT1 発現量に応じて増加していた。酸化ストレス指標は SIRT1 マウスで低下していた。脂肪酸代謝とミトコンドリア関連遺伝子の発現を検討したところ、SIRT1 発現量に応じて脂肪酸代謝に関連する遺伝子の発現量の低下とミトコンドリア関連遺伝子の発現量の低下を認めた。ミトコンドリアの恒常性維持に重要な役割をするオートファジーは、SIRT1 マウスで低下していた。心不全を来さない SIRT1 の中発現マウスよりミトコンドリアを単離し呼吸能と活性酸素を測定したところ、ミトコンドリア呼吸能は野生型マウスと比較して有意に減少しており、活性酸素の産生も SIRT1 マウスで減少傾向を認めた。また、SIRT1 低発現マウスの圧負荷に対する抵抗性をみる為に大動脈縮窄術を行ったところ、野生型マウスと比較し心機能が低下していた。</p> <p>【結論】マウス心臓における SIRT1 の恒常的な過剰発現はミトコンドリア機能障害と心機能障害を引き起こした。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

心不全の発症と進展に伴い心臓エネルギー代謝は大きく変化する。SIRT1 は NAD⁺依存性脱アセチル化酵素であり細胞のエネルギー代謝調節に大切である。SIRT1 の心臓エネルギー代謝における役割を検討する為、SIRT1 を心臓特異的に過剰発現させた遺伝子改変マウス (低発現 : 3.2 倍、中発現 : 6.8 倍、高発現 : 20 倍) を作製し、心機能、エネルギー予備能、基質の取り込み、ミトコンドリア機能を検討した。SIRT1 低発現マウスでは収縮能、拡張能とも正常であった。SIRT1 中発現マウスでは収縮能は保たれていたが拡張能が低下していた。SIRT1 高発現マウスは心不全を呈し約 3 ヶ月で死亡した。SIRT1 の用量依存的に心臓の脂肪酸の取り込みが減少し、変性ミトコンドリア数が増加し、酸化ストレス指標が減少した。ミトコンドリア形態と酸化ストレス指標の変化はミトコンドリア機能関連遺伝子の SIRT1 用量依存性発現低下を伴った。ミトコンドリアの呼吸能と活性酸素種産生は SIRT1 マウスで低下していた。さらに SIRT1 低発現マウスに圧負荷をかけると心機能の低下を認めた。以上、マウス心臓において SIRT1 を恒常的に過剰発現するとミトコンドリア障害と心機能障害を引き起こすことが分かった。

以上の研究は SIRT1 の心臓エネルギー代謝における役割の解明に貢献し心不全発症における心臓エネルギー代謝異常の機序解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 24 年 1 月 11 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日 : 年 月 日 以降