

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	松 橋 智 弘
論文審査担当者	主 査	内科学	福 田 恵 一	
	内科学	伊 藤 裕	外科学	志 水 秀 行
	分子生物学	塩 見 春 彦		
学力確認担当者：			審査委員長：伊藤 裕	
			試問日：平成28年	4月12日
(論文審査の要旨)				
論文題名：Activation of pyruvate dehydrogenase by dichloroacetate has the potential to induce epigenetic remodeling in the heart (ジクロロ酢酸によるピルビン酸脱水素酵素活性化が、エピジェネティックな変化を誘導して圧負荷ストレス条件下での心臓リモデリングを抑制している)				
<p>本論文ではDichloroacetate (DCA) の投与が圧負荷における心肥大の発症と進展を抑制しうるか、もしそうであればその分子機構の解明について検討がなされた。CE/MSを用いた代謝産物解析によりDCAがacetyl-CoA poolを上昇させ、これが核のヒストン蛋白のアセチル化の促進をし、心肥大抑制遺伝子の発現を上昇させることにより、圧負荷時の心筋リモデリング抑制効果を示すことが明らかにされた。</p> <p>審査では、まず代謝解析を圧負荷開始後3日目に実施した理由について問われた。この時期はマウス個体間のばらつきが小さいことと、心肥大に至るまでの過程が重要であると考えたことから選択したと回答された。さらに、代謝解析を行う日程をずらせば今回とは異なる結果が得られるのかについて問われた。圧負荷後長期になると代償性心不全から非代償性心不全へ徐々に移行してくるために、細胞内代謝産物の解析結果が変化することが予想され得ると回答された。また、他のストレスモデルにおいても同様な作用をDCAがもたらすかについて問われた。本研究では検討していないものの、過去の報告においてDCAが虚血モデルにおいては心保護的に働く可能性が示されているが、そのメカニズムは本研究とは異なる可能性があるとして回答された。次に、代謝産物解析において非ラベル体の濃度や解糖系以外の経路について問われた。圧負荷3日目においてはエネルギー充足率、ATP濃度などは有意差がなく、また解糖系から分岐するペントースリン酸経路の代謝産物やグルタチオン濃度についても有意差は認めなかったと回答された。Acetyl-CoA poolが増大してもKrebs回路の代謝が亢進しない理由について問われた。Acetyl-CoAはKrebs回路に入るとクエン酸に変換されるが、クエン酸および下流の代謝産物のラベル体濃度は有意な変化を認めなかった。このため、Acetyl-CoAが主にKrebs回路においてATP生成に使用される以外の経路を考えざるを得ないと回答された。Acetyl-CoA濃度がヒストンアセチル化にどこまで作用するかについて問われた。培養心筋細胞からのウエスタンブロットにおいて、DCAが濃度依存的にヒストンH3K9やヒストンH4のアセチル化を促進するので傍証が得られたと考えられると回答された。最後に、ヒストンアセチル化亢進が標的遺伝子の発現に繋がっているのかについて問われた。実際には行えなかったが、ChIP-Seqを行えばDCAによるリモデリング抑制のメカニズムについてより詳細に検討できるのではないかと回答された。</p> <p>以上のように、本研究は検討すべき課題を残しているものの、DCAによるacetyl-CoA pool増大が圧負荷時の心筋リモデリング抑制効果に関与することを明らかにした点において、有意義な研究であると評価された。</p>				