

氏名	西村 眞
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第 4284 号
学位授与の日付	平成21年3月25日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Mechanism of 3-nitropropionic acid-induced membrane permeability transition of isolated mitochondria and its suppression by L-carnitine (3-ニトロプロピオン酸誘導性単離ミトコンドリア膜透過性遷移の機構とL-カルニチンによるその抑制)
論文審査委員	教授 保田 立二 教授 大塚 愛二 准教授 阪口 政清

学位論文内容の要旨

3-ニトロプロピオン酸 (3NP) によるハンチントン舞踏病様モデルマウスの症状は、L-カルニチン (LC) の前投与により抑制されることが明らかになっており、また、3NP による培養神経系細胞の細胞死は膜透過性遷移 (MPT) を介していることが示唆されている。今回、分離ラット肝ミトコンドリアを用いて、3NP により誘導された MPT の機構とそれに対する LC の抑制作用について解析した。その結果 3NP はミトコンドリアの Ca^{2+} の漏出促進、膜電位の低下、膨潤、シトクロム C の漏出を引き起こし、シクロスポリン A 感受性の典型的な MPT を誘導した。また、この MPT では、活性化した Ca^{2+} 依存性フォスホリパーゼ A_2 により切り出された遊離脂肪酸がその要因となることが、阻害剤を用いた実験により示唆された。そして、LC はこの遊離脂肪酸の β 酸化を促進して MPT を抑制し、アポトーシスを調節していることが結論付けられた。

論文審査結果の要旨

著者らはマウスに神経細胞の細胞死を誘発しハンチントン舞踏病様症状を引き起こす 3-ニトロプロピオン酸 (3NP) の作用機序を解析した。この細胞死はミトコンドリアの膜透過性遷移 (MPT) を介していることが示唆されていた。分離ラット肝ミトコンドリアを用いて、3NP により誘導された MPT の機構とそれに対する LC の抑制作用を解析し、3NP はミトコンドリアの Ca^{2+} の漏出促進、膜電位の低下、膨潤、シトクロム c の漏出を引き起こし、シクロスポリン A 感受性の典型的な MPT を誘導することが判明した。この MPT は活性化した Ca^{2+} 依存性フォスホリパーゼ A_2 により切り出された遊離脂肪酸がその要因となることが、阻害剤を用いた実験により示唆され、症状を軽減させることが知られている L-カルニチン (LC) はこの遊離脂肪酸の β 酸化を促進して MPT を抑制し、アポトーシスを調節していることが明らかとなった。

これらの研究は、3NP によって引き起こされる症状と、LC の抑制作用の分子機構について重要な知見を得たもので、価値ある業績であると認められる。よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。