

Hypoxia stabilizes the H₂O₂-producing oxidase Nox4 in cardiomyocytes via suppressing autophagy-related lysosomal degradation

松永, 章吾

<https://hdl.handle.net/2324/7329424>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



(別紙様式2)

氏 名	松永 章吾
論 文 名	Hypoxia stabilizes the H ₂ O ₂ -producing oxidase Nox4 in cardiomyocytes via suppressing autophagy-related lysosomal degradation (心筋細胞において低酸素は過酸化水素生成酵素Nox4をオートファジー様のリソソームでの分解を抑制することにより安定化する)
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 久場 敬司 副 査 九州大学 教授 北園 孝成 副 査 九州大学 教授 森下 英晃

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

過酸化水素(H₂O₂)を生成するNADPHオキシダーゼNox4は、p22^{phox}とヘテロ2量体を形成しており、心臓の細胞を含む様々な細胞に発現して、低酸素などの細胞ストレスに対する適応応答を仲介している。Nox4は恒常的に活性をもつため、そのH₂O₂生成はNox4のタンパク質量により制御されている。低酸素によるNox4の発現誘導は様々な細胞種において観察され、一般に転写レベルで調節されると考えられている。本研究において申請者らは、ラットH9c2心筋細胞において低酸素が、Nox4のmRNAを増加させることなく、Nox4のタンパク質レベルとNox4によるH₂O₂生成を増大させることを示す。H9c2細胞における低酸素条件下でのNox4タンパク質の安定化はp22^{phox}の存在に依存する。また、H9c2細胞をプロテアソーム阻害剤MG132で処理すると、正酸素状態でも低酸素状態でも著明なNox4の減少を認めるが、これはプロテアソーム経路がNox4分解において主要な役割を担っていないことを示している。MG132処理によるNox4の減少は、オートファジー阻害剤3-メチルアデニンにより部分的に回復する。さらに、Nox4のタンパク質レベルはリソソーム阻害剤であるバフィロマイシンA1やクロロキンにより増加する。このように、心筋細胞においてNox4はオートファジーに関連した経路を介して分解されており、その分解が低酸素により抑えられることでNox4が安定化され、Nox4によるH₂O₂生成が増加していると考えられる。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。