

Cardiomyocyte-specific deletion of the mitochondrial transporter Abcb10 causes cardiac dysfunction via lysosomal-mediated ferroptosis

都, 由羅

<https://hdl.handle.net/2324/7329429>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : Creative Commons Attribution 4.0 International



(別紙様式2)

氏 名	都 由羅			
論 文 名	Cardiomyocyte-specific deletion of the mitochondrial transporter Abcb10 causes cardiac dysfunction via lysosomal-mediated ferroptosis (ミトコンドリアトランスポーターAbcb10の心筋特異的な欠損は、リソソームを介したフェロトーシスにより心臓機能障害を引き起こす)			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	神吉 智丈
	副 査	九州大学生体防御医学研究所	教授	稲葉 謙次
	副 査	九州大学	教授	阿部 弘太郎

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

心機能はミトコンドリアに大きく依存しており、ミトコンドリアはエネルギー産生だけでなく多くの細胞内機能を制御している。よってミトコンドリアは心不全の重要な治療標的である。ABCB10はABCトランスポーターのスーパーファミリーに属しミトコンドリアの内膜に局在しており、ヘモグロビン合成、ビリベルジン輸送、抗酸化ストレス、鉄輸送体ミトフェリン-1の安定化において重要な役割を果たしている。しかしながら、心臓におけるミトコンドリア輸送体の根底にあるメカニズムは、まだ十分に解明されていない。申請者は、Abcb10の心筋特異的ノックアウトマウスを作製した。Abcb10 ノックアウトでは、心臓の線維化の進行、心血管リスクマーカーの増加、ミトコンドリア形態異常が観察され、心不全の病態がミトコンドリアの機能不全に関連していることが示唆された。ミトコンドリアの機能不全は早期に観察されたものの軽度であったため、他の要因が考えられた。さらに病態解析を行うと、HIF1 α 発現の増加、NAD合成酵素発現の低下、NAD⁺レベルの低下が見出され、リソソーム機能不全が起こっていた。ABCB10 ノックダウン HeLa 細胞の解析により、二価鉄と過酸化脂質がリソソームに蓄積し、フェロトーシスが誘導されていた。鉄キレート剤処理により脂質過酸化が抑制されたことから、リソソーム内鉄蓄積がフェロトーシスに関与していることが示唆された。また、Abcb10ノックアウト心筋細胞ではROSの増加、鉄の蓄積、リソソームの巨大化が観察された。本研究では、ABCB10が心機能の維持に必要であること、リソソーム機能とフェロトーシスに関連する慢性心不全の新たな病態メカニズムを明らかにしている。

以上の成果はこの方面の研究の発展に重要な知見を与える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する事項について種々の質問を行い、適切な回答が得られた。

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。

なお本論文は共著者多数（本人を含めて11名）であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。