

リン脂質代謝により誘導される過剰なHIF-1 α は細胞障害性低酸素症を介して敗血症性心筋症を引き起こす

渡邊, 雅嗣

<https://hdl.handle.net/2324/7363693>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : やむを得ない事由により本文ファイル非公開 (4)



(別紙様式2)

氏 名	渡邊 雅嗣			
論 文 名	リン脂質代謝により誘導される過剰なHIF-1 α は細胞障害性低酸素症を介して敗血症性心筋症を引き起こす			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	塩瀬 明
	副 査	九州大学	教授	赤星 朋比古
	副 査	九州大学生体防御医学研究所	教授	馬場 義裕

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

多臓器不全症候群 (MODS) の表現型の一つである敗血症性心筋症は、敗血症における困難な合併症であり、細胞障害性低酸素症はMODSの病因を説明する機序的概念として提唱されてきた。しかし、その分子機序は未だに解明されていない。申請者らはリポ多糖 (LPS) 添加による心筋細胞における低酸素誘導因子 (HIF)-1 α の発現亢進が、ミトコンドリア呼吸を著しく抑制することによって細胞障害性低酸素症を引き起こすこと、さらに、敗血症性心筋症マウスモデルにおいて、心筋特異的HIF-1 α ヘテロ欠損がミトコンドリアおよび収縮機能障害を改善することを明らかにした。分子機序として、NF- κ Bを介したシクロオキシゲナーゼ2 (COX2) および分泌型ホスホリパーゼA2 (sPLA2s) の上昇が、LPS添加後のHIF-1 α 発現の亢進を誘導しており、これらの阻害は、LPSによるHIF-1 α 発現亢進、細胞障害性低酸素症、および収縮機能障害を予防した。プロスタグランジ (PG) およびリゾリン脂質 (lysoPL) のようなリン脂質代謝産物が、それぞれCOX2およびsPLA2誘導性のHIF-1 α 増強の潜在的仲介因子であった。これらの結果から、COX2-PGおよびsPLA2-lysoPL経路のリン脂質代謝によって誘導される過剰なHIF-1 α が、細胞障害性低酸素症を通じて敗血症性心筋症において重要な役割を果たしていることが示された。

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。

なお本論文は共著者多数であるが、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。