

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 有 吉 真

主論文 1 編

D-Glutamate is metabolized in the heart mitochondria.
Scientific Reports 7: 49311, 2017

審査結果の要旨

心不全はあらゆる心疾患から生じる病態であり、薬物治療、カテーテル治療、外科手術、再生医療など様々な治療の進歩にも関わらず依然予後は不良であり更なる治療法の開発が待たれている。細胞内小器官の一つであるミトコンドリアは生命活動維持に必要なエネルギー産生を担うと共に酸化ストレスや細胞死の制御も行うことが知られており、その質的・量的異常が心不全の病態形成に重要な役割を果たすことが明らかとなっている。

申請者は、機能未知の新規ミトコンドリアタンパク質に注目し、その機能解析を行うことで新たな心不全治療法の開発につなげることを本研究の目的とした。横行大動脈縮窄術により作成した圧負荷心不全モデルマウスを用い、ミトコンドリアタンパク質の網羅的解析を行うことで心不全において発現が減少する機能未知の新規ミトコンドリアタンパク質；9030617O03Rik に注目した。マイクロアレイにおいても心不全で 9030617O03Rik の mRNA の発現が減少することを確認した。

9030617O03Rik の細胞内局在検討では心筋細胞内のミトコンドリアに局在し、ミトコンドリア内では内膜に接する形でマトリックスに存在することが同定された。

データベース上のアミノ酸配列からの機能解析により、9030617O03Rik が細菌である *Thermovirga lienii* のアミノ酸ラセマーゼと高い相同性を有することを確認した。ラセマーゼはアミノ酸の光学異性体である L-アミノ酸と D-アミノ酸の相互変換酵素であり、現在ヒトを含む哺乳類において存在が確認されているものはセリンラセマーゼのみである。他にはアスパラギン酸ラセマーゼの存在が示唆されている。そこでノックアウトマウスを作製し、その心臓内の全遊離型アミノ酸を 2 次元 HPLC 法を用い L 型、D 型に分離し測定を行った結果、ノックアウトマウス群においてコントロール群と比較し D-グルタミン酸が有意に蓄積することが確認された。哺乳類の組織内において遊離型 D-グルタミン酸の存在が確認されたのは世界初の知見である。

9030617O03Rik が D-グルタミン酸の代謝に関与している可能性が示唆されたため、9030617O03Rik の酵素学的検討を行ったところ、D-グルタミン酸から 5-オキソ-D-プロリンを生成する D-グルタミン酸シクラーゼであることが同定された。本研究により哺乳類における D-グルタミン酸シクラーゼが初めて同定された。

以上が本論文の要旨であるが、哺乳類の心臓において心不全状態で D-グルタミン酸シクラーゼの発現が減少し、D-グルタミン酸が蓄積することを初めて明らかにした。D-グルタミン酸代謝制御による、新たな心不全治療法開発の可能性を示した点で、医学上価値ある研究と認める。

平成 29 年 4 月 20 日

審査委員 教授 田 中 秀 央 ㊦

審査委員 教授 伊 東 恭 子 ㊦

審査委員 教授 奥 田 司 ㊦