

論文内容の要旨

氏 名	額賀 翔太
題 名	Caprylic Acid Inhibits High Mobility Group Box-1-Induced Mitochondrial Damage in Myocardial Tubes
(和 訳)	カプリル酸は心筋細胞における High Mobility Group Box-1 誘導性ミトコンドリア障害を抑制する
(背景)がん性悪液質は進行期がん患者の約 80%にみられ、そのうち約 30%は死に至る。また、がん患者の心不全リスクは非がん患者の 1.5 倍以上と報告されているが、機序については抗がん剤治療に由来する二次性心筋障害の検討が大部分を占める。一方で、われわれは抗がん剤に由来しない心筋障害ががん患者に生じることを報告しており、がん関連心筋障害のメカニズム解明と改善法の探索は、がん治療における重要な課題であると考え。われわれは、抗腫瘍効果を有する脂肪酸の中で、ミトコンドリアに急速に代謝される中鎖脂肪酸(MCFA)に着目し、ラウリン酸とグルコースの併用で腫瘍を増加させることなく心筋障害を抑制することを報告している。しかし、ラウリン酸は嗅覚の観点から食思不振を呈するがん患者には適応困難という問題点があった。本研究では、がん性心筋障害に対する 3 種類の MCFA (カプリル酸(C8) ; カプリン酸(C10) ; ラウリン酸(C12))の効果について検討を行った。 (方法)マウス大腸がん細胞株 CT26 を腹腔内に投与したがん性悪液質モデルを作成し MCFA の効果を検討した。In vitro では H9c2 心筋芽細胞株を用いて、炎症性サイトカインに対する MCFA の効果を検討した。 (結果)マウスがん性悪液質モデルでは、心筋萎縮、心筋成熟度の低下、酸化ストレスの増加が観察された。血漿中の炎症性サイトカインは IL-6、TNF-α、HMGB1 が増加した。C8 食は C10 食や C12 食よりも心筋障害の保護効果が高く、心筋萎縮と心筋成熟度を改善し、酸化ストレスおよび炎症性サイトカイン産生を低下させた。H9c2 を分化誘導し、各炎症性サイトカイン(IL-6、TNF-α、HMGB1)の効果を検討したところ、HMGB1 投与下でのみ、ミトコンドリア由来酸化ストレスの増加、膜電位とミトコンドリア容積の減少、心筋細胞分化阻害が誘導された。さらに、HMGB1 と C8 の併用により HMGB1 によるミトコンドリア損傷が改善され、ミトコンドリアの生合成および成熟が促進された。 (結論)がん関連心筋障害において HMGB1 が重要な役割を果たすことが示唆され、C8 により心筋障害が改善することが明らかとなった。	