

論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨の公表

学位規則第 8 条に基づき、論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

○氏名	MUANGKRAM Yuttamol (むがんぐらむ ゆったもる)
○学位の種類	博士 (理学)
○授与番号	甲 第 1217 号
○授与年月日	2018 年 3 月 31 日
○学位授与の要件	本学学位規程第 18 条第 1 項 学位規則第 4 条第 1 項
○学位論文の題名	Energy consumption and production in cardiomyocytes: a new myofilament contraction model with ATP consumption and the diagnosis of ATP productive impairment from missense mutations (心筋細胞におけるエネルギー消費と産生 : ATP 消費を伴う新しい筋繊維収縮モデルの構築およびミスセンス変異による ATP 産生障害の診断)
○審査委員	(主査) 天野 晃 (立命館大学生命科学部教授) 菊地 武司 (立命館大学生命科学部教授) 北野 勝則 (立命館大学情報理工学部教授)

<論文の内容の要旨>

本論文は、心室筋細胞におけるエネルギー代謝に注目し、収縮タンパク質における ATP 消費のモデルおよびミトコンドリアにおける ATP 産生障害を引き起こす遺伝子異常を発見する手法を提案したものである。第 1 章で、心臓における ATP 消費と産生の機構について説明した後、ATP 消費と産生のアンバランスと心臓病との関連について説明している。第 2 章では、まず ATP 消費の大きな部分を占める収縮タンパク質について、機械的特性を再現するモデルである Negroni & Lascano 2008 モデル (NL モデル) と ATP 消費を再現する生化学モデルである Månsson モデルの説明をした後、これらのモデルを統合した Hybrid モデルを提案し、このモデルで等尺、等張実験における機械的特性が再現可能であることを示すとともに、ATP 消費特性も再現可能であることを示している。第 3 章では、ATP 産生を担うミトコンドリアの構造と特徴について説明した後、ATP 産生障害の病因となるミトコンドリア DNA の変異を検出可能なプライマーを提案し、このプライマーによって既知の 5 種類の変異を検出可能であることを示している。

本論文の特徴として次の点が挙げられる。提案されている Hybrid モデルの状態遷移モデ

ルは、収縮タンパク質の生化学的な部分である、ミオシンと ATP、ADP、およびリン酸との結合・解離状態について、生化学的な実験事実と整合していることが示されており、同時に、機械的な収縮力発生に関与する部分である、ミオシンとカルシウムイオンとの結合・解離について、機械的な特性に関する実験事実と整合していることが示されており、機械的な負荷を伴う心臓の循環において提案モデルがエネルギー消費の評価に使用可能であることを示している。

<論文審査の結果の要旨>

本論文では、心疾患の病因として重要な心室筋細胞のエネルギー消費と産生のバランスの異常を解析・検出する手法として、新たにエネルギー消費の評価が可能な収縮タンパク質のモデルを提案し、またミトコンドリアにおける ATP 産生障害を生ずる DNA 変異を効率良く検出可能なプライマーを提案している点に特徴があり、以下の点に関して評価できる。

(1)心室筋の収縮タンパク質の従来モデルとして、機械的な特性が良好に再現されているが ATP 消費の評価ができなかった NL モデルと、ATP 消費の特性が良好に再現されているが機械的な特性の再現ができなかった Månsson モデルの統合をはかり、新たな収縮タンパク質のモデルである Hybrid モデルを提案しており、本提案モデルでは、機械的な特性と同時に ATP 消費の特性も良好に再現されている点が高く評価できる。

(2)提案モデルでは、特に、生理実験で評価される等尺条件および等張条件だけでなく、force step 条件および length step 条件においても、報告されている実験結果を高い精度で再現できしており、さらに、循環モデルに導入した場合の個体レベルの特性も再現できている点が高く評価できる。

(3)ミトコンドリア DNA に含まれる ATP 産生に直接かかわる cytochrome b の遺伝子配列に関して、高い選択性をもって DNA 変異を検出できるプライマーを提案しており、cytochrome b にかかわる既知の 5 つのミスセンス変異を検出できることを確認している点が評価できる。

本論文の審査に関して、2017 年 10 月 24 日（火）10 時 00 分から 10 時 55 分まで、バイオリンク演習室 4 において公聴会を開催し、申請者による論文要旨の説明の後、審査委員は学位申請者 Muangkram Yuttamol に対する口頭試問を行った。各審査委員より、Hybrid モデルの限界、生化学特性の再現性、状態遷移モデルにおける状態の妥当性、プライマー配列の表記などに関する質問がなされたが、いずれの質問に対しても申請者の回答は適切なものであった。また、本論文提出後、主査および副査はそれぞれの立場から論文の内容について評価を行った。

以上により、論文審査と公聴会での口頭試問結果を踏まえ、本論文は博士学位を授与するに相応しいものと判断した。

<試験または学力確認の結果の要旨>

本論文の公聴会は、2017年10月24日（火）10時00分から10時55分まで、バイオリンク演習室4で行われた。

本論文の主査は、本論文提出者が本学大学院生命科学研究科博士課程後期課程在学期間中に、研究指導を通じ、日常的に研究討論を行ってきた。

本論文提出者は本学学位規程第18条第1項該当者であり、論文内容および公聴会での質疑応答を通して、本論文提出者が十分な学識を有し、博士学位に相応しい学力を有していることが確認された。

以上の諸点を総合し、本論文提出者に対し、「博士（理学 立命館大学）」の学位を授与することが適当であると判断する。