

氏名	木村 朋生
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 5879 号
学位授与の日付	平成31年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Inhibitory Effects of Tofogliflozin on Cardiac Hypertrophy in Dahl Salt-sensitive and Salt-resistant Rats Fed a High-fat Diet (高脂肪食を与えた食塩感受性および食塩非感受性ラットにおけるトホグリフロジンの心肥大抑制効果)
論文審査委員	教授 笠原真悟 教授 四方賢一 准教授 山田浩司

### 学位論文内容の要旨

ナトリウム-グルコース共輸送体 2(SGLT2)阻害剤は腎近位尿管での糖の再吸収を抑制し血糖降下作用を得る糖尿病治療薬である。SGLT2 阻害薬は、心血管疾患リスクの高い 2 型糖尿病患者の心血管死亡および心不全入院を有意に減少させることが大規模臨床試験において示されている。SGLT2 阻害薬は耐糖能障害、高血圧、高尿酸血症および脂質異常症などを改善することが示されているが、心保護効果を示すメカニズムは不明である。そこで我々は Dahl 食塩非感受性(DR)・食塩感受性(DS)ラットに高脂肪・高塩分食を負荷し、心肥大に対するトホグリフロジンの効果を調べた。6 週齢の DR と DS ラットに高脂肪・高塩分食を摂取させ、トホグリフロジン投与群と非投与群を設定し 15 週齢で臓器を摘出した。トホグリフロジンは、DR と DS いずれのラットにおいても心臓重量を低下し、心筋細胞肥大および血管周囲線維化を改善した。トホグリフロジンは、DS ラットにおいて心不全に関連するナトリウム利尿ペプチド A、B(Nppa・Nppb)、炎症に関連する *IL-6* および線維化に関連する *TGF-β1* と *collagen-IV* の mRNA 発現をそれぞれ有意に抑制した。近年の研究では、肥大および不全心筋ではケトン体代謝が亢進し重要なエネルギー源となることが示されている。左室心筋組織のメタボローム解析で、トホグリフロジンはケトン体である 3-ヒドロキシ酪酸(3HBA)を低下させ、ケトン体代謝に関連する β-ヒドロキシ酪酸デヒドロゲナーゼ 1(*Bdh1*) および 3-オキソ酸 CoA-トランスフェラーゼ (*Oxct1*) の mRNA 発現を抑制した。結論として、トホグリフロジンは、心筋組織におけるケトンの利用を減少させるとともに心肥大および線維化を改善した。

### 論文審査結果の要旨

研究の背景と目的: ナトリウム-グルコース輸送体2(SGLT2)阻害剤は糖尿病治療薬のみならず、心血管リスクとしての死亡や心不全入院を有意に減少させることが知られている。今回、動物実験にて心肥大における SGLT2 阻害剤の効果を検討し、心筋重量の低下と心筋細胞肥大更には血管周囲線維化が改善したことを証明した論文である。

予備審査における疑問点や問題点: 動物として使用した Dahl 食塩非感受性、食塩感受性ラットの心肥大のメカニズムがどのようなものであるかの議論になったが、多くの実験で用いられており、今回の研究の是非には問題がないとの回答を得た。結論として心筋組織におけるケトン体の利用を減少させるとともに心肥大および線維化の改善を得た本研究は、斬新なアイデアに基づく注目すべき研究であり、価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。