

[課程－2]

審査の結果の要旨

氏名 田嶋 美裕

本研究は、SGLT2 阻害薬が心不全を改善する機序を明らかにするため、心圧負荷を加えた高脂肪食負荷マウスに SGLT2 阻害薬トホグリフロジンを投与する系により、心機能・形態の評価、分子生物学的解析、組織学的解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 心エコー検査による心機能・形態解析の結果、心圧負荷 5 週後にみられる左室収縮能および拡張能の低下はトホグリフロジン投与により改善したが、左室壁の肥厚はトホグリフロジン投与により変化しなかった。
2. 圧-容量曲線解析の結果から、高脂肪食投与のみでは左室収縮能や拡張能に有意な変化はみられず、高脂肪食負荷下で心圧負荷を加えることで左室駆出率（LVEF）低下、左室拡張末期容量（LVEDV）増大、左室拡張末期圧（LVEDP）上昇、左室収縮末期圧（LVESP）上昇がみられた。トホグリフロジン投与は、このうち LVEDP 上昇、すなわち左室スティフネス増大を有意に改善させたが、左室前負荷や後負荷には影響を与えない可能性が示唆された。
3. 高脂肪食投与に伴う肝臓への脂肪蓄積がトホグリフロジン投与により改善した。また心圧負荷後に心肥大や肺うっ血がみられたが、トホグリフロジン投与によりそれらが改善した。
4. 心臓での主要遺伝子 mRNA 発現量に関するリアルタイム定量 PCR 解析の結果、心圧負荷により心不全マーカー（BNP）、心肥大マーカー（ $\beta$  MHC）、線維化マーカー（CTGF、collagen I）、炎症マーカー（TGF  $\beta$  1）の mRNA 発現が増加したが、心圧負荷後にトホグリフロジン投与するとこれらの遺伝子は有意に増加せず、さらに線維化マーカーである collagen I の mRNA 発現増加を抑制された。
5. Picrosirius-red 染色による心筋間質線維化の評価の結果、心圧負荷により線維化面積が増加したが、トホグリフロジン投与により線維化面積の増加が抑制された。

6. WGA 染色した心筋細胞の大きさを評価した結果、心圧負荷後により心筋細胞面積が増大したが、トホグリフロジン投与により心筋細胞面積の増大が抑制された。

以上、本論文は心圧負荷を加えた高脂肪食負荷マウスに SGLT2 阻害薬トホグリフロジンを投与する系において、心機能・形態の解析、分子生物学的解析、組織学的解析から、トホグリフロジンは心筋間質線維化による左室スティフネスの増大およびそれに伴う左室拡張能低下を改善させることを明らかにした。本研究はこれまで結論の得られていない、SGLT2 阻害薬が心不全改善する機序の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。