

審査の結果の要旨

氏名 梅井 正彦

本研究は、心腸関連病態機構の視点から心不全病態を明らかにするため、腸内細菌代謝物のうち短鎖脂肪酸の分子メカニズムに着目し、マウスモデルを用いた短鎖脂肪酸による心不全への保護的作用の探索、そして心筋細胞に対する短鎖脂肪酸による作用機序の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. イソプロテレノール負荷心不全モデルマウスに対して短鎖脂肪酸である酢酸を投与して血行動態、機能評価を行っている。酢酸を投与した心不全モデルマウスでは心収縮率の低下が抑制され、心臓の肥大抑制効果も認められた。酢酸は心不全モデルにおける心機能低下、心肥大に対して保護的に作用する可能性が示唆された。
2. 一細胞解析を用いてマウス心臓において、短鎖脂肪酸受容体のうち **Olfcr78** が血管平滑筋細胞に発現していることが明らかとなり、心筋細胞・血管平滑筋細胞における細胞間相互作用を介した作用を有する可能性が示唆された。
3. 短鎖脂肪酸の中でも酪酸はエンドセリンによる心筋細胞肥大を抑制することが明らかとなった。そして短鎖脂肪酸は心筋細胞におけるヒストンアセチル化を認めたことから **HDAC** 阻害作用を呈することが明らかとなった。さらにエンドセリンによって上昇が認められた **Nppa**, **Acta1**, **Myh7** などの心肥大マーカー関連遺伝子の発現が短鎖脂肪酸によって抑制されることが示された。酪酸は特に **HDAC** を抑制することで **Inpp5f** の上昇を介して心筋細胞肥大の抑制に寄与していることが示された。

以上、本論文は短鎖脂肪酸が心肥大抑制・心機能低下抑制作用を呈することを明らかにし、その解析結果から酢酸は血管平滑筋細胞に発現している **Olfcr78** を介した作用を有する可能性があること、そして酪酸は **HDAC** を阻害することで **Inpp5f** の上昇を介して心筋細胞肥大を抑制する役割があることを明らかとした。本研究は今まで検討されていなかった心腸関連という視点から心不全病態の解明に重要な貢献をなすものと考えられる。

よって本論文は博士(医学)の学位請求論文として合格と認められる。