

[課程－2]

審査の結果の要旨

氏名 武城 怜史

本研究は、高脂質低炭水化物食の脂質構成が心血管疾患に与える影響の分子機序を明らかにするため、主に圧負荷心不全モデルマウスを用いて解析し、下記の結果を得ている。

1. 圧負荷心不全モデルマウスに高動物性脂質低炭水化物（LCD-A）および高植物性脂質低炭水化物食（LCD-P）を投与した結果、心機能が LCD-A では増悪、LCD-P では改善し、両者には明らかな差異を認めた。
2. マウス心臓の RNA-Seq 解析より、LCD-A では細胞分裂関連遺伝子群、LCD-P では脂質代謝関連遺伝子群の発現が有意に増加していた。発現変動遺伝子のネットワーク解析から、転写因子 PPAR α 活性の差異が重要であることが分かった。
3. PPAR α 活性化薬であるペマフィブラートを圧負荷心不全モデルマウスに投与した結果、心拡大はペマフィブラート群で有意に抑制され、心収縮率低下も抑制される傾向を認めた。心重量や心筋の線維化もペマフィブラート群で有意に少なかった。
4. 心臓特異的 PPAR α ノックアウトマウスを作成し、ノックアウト群で有意な心拡大と心収縮率低下をきたすことを示した。
5. マウス心臓内の脂肪酸分析の結果、LCD-P で PPAR α のリガンドであるステアリン酸とオレイン酸の増加を認めた。

以上、本論文は高脂質低炭水化物食の脂質構成が心機能に異なる影響を与え、その要因として転写因子 PPAR α 活性の差異が重要であることを示した。PPAR α 活性の変化に心臓内の脂肪酸組成が寄与している可能性を検討した。今後、心不全予防に適した安全な食事の確立に繋がる研究と考えられる。

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。