

論文の内容の要旨

論文題目 左室駆出率が保たれた心不全 (HFpEF) マウスモデルに対する SGLT2 阻害薬 (カナグリフロジン)の効果の検討

氏名 齋藤義弘

心不全は、左室駆出率が低下 (\leq EF40%)、軽度低下 (EF41-49%)、または保たれた (\geq EF50%) に分類される。左室駆出率の保たれた心不全 (HFpEF) は、左室駆出率の低下した心不全 (HFrEF) に比して改善のエビデンスを持つ 薬物治療はなく、HFpEF に対する治療戦略の確立は循環器領域の大きな課題である。

ナトリウム-グルコース共輸送体 2 (sodium-dependent glucose transporter 2: SGLT2) 阻害薬は、尿中にグルコースを排出し血糖値の抑えるために開発された薬剤である。近年相次いで報告された大規模な心血管アウトカム試験の結果、心不全関連アウトカムを大幅に改善する薬剤であることが明らかになった。

本研究では、近年新規に開発された L-NAME による高血圧ストレスと高脂肪食 (HFD) による代謝ストレスのいわゆる 2 ヒットによる HFpEF マウスモデル に対するカナグリフロジン (SGLT2 阻害薬) の効果を、様々な生理学検査や RNA sequencing などを用いたトランスクリプトーム解析により検討した。

本実験においてカナグリフロジンが、HFpEF モデルマウスの耐糖能異常、全身性インスリン抵抗性、心肥大、心筋繊維化、心筋脂肪蓄積を改善し HFpEF の表現系を予防したことを示した。機序として、トランスクリプトームの結果からカナグリフロジンが肥大シグナル下における脂質代謝障害、カルシウムハンドリング障害、インスリンシグナル異常を改善し、HFpEF への進行を予防する可能性が示唆された。