

審査の結果の要旨

氏名齋藤 義弘

本研究は、L-NAME 投与と高脂肪食摂取による新規 HFpEF モデルマウスに SGLT2 阻害薬の 1 種であるカナグリフロジン (CANA) を投与し、心不全および合併する病態の表現型に対する効果の検討と RNA-seq を用いたトランスクリプトーム解析による CANA の分子機序の探索を行った研究である。

上記検討から以下の結論を得ている。

1. HFpEF マウスは、有意に体重増加と高血圧を示し、走行距離が低下した。CANA 投与は、体重増加と走行距離の低下を抑制したが、高血圧は抑制しなかった。
2. HFpEF マウスは、心エコーおよび PV loop において左室拡張障害を示し、CANA 投与は、左室拡張障害を有意に抑制した。
3. 血清脂質検査の結果から、HFpEF マウスで総コレステロールの有意な上昇を認め、CANA 投与で総コレステロールの低下と遊離脂肪酸の上昇を認めた。
4. HFpEF マウスは、心肥大と心筋線維化を呈し、CANA 投与は心肥大、心筋線維化を抑制した。
5. HFpEF マウスは、心臓、肝臓、腎臓重量の有意な増加を示し、CANA 投与にて有意に心臓、肝臓、腎臓重量の抑制を示した。
6. HFpEF マウスは、有意に内臓脂肪と皮下脂肪、異所性脂肪である心筋細胞内の脂肪滴蓄積を示した。CANA 投与によって内臓脂肪、皮下脂肪蓄積の有意な抑制を示し、脂肪滴の著明な減少を示した。
7. HFpEF マウスは、BNP、IL-6、TGF- $\beta$  の mRNA の発現量を増加し CANA 投与は、これらの発現量増加を抑制した。
8. RNA-seq による心筋トランスクリプトーム解析の結果から、CANA 投与によって脂質代謝、オートファジー、飢餓反応に関わる遺伝子群がアップレギュレートし、細胞遊走、炎症反応、細胞骨格、アドレナリン作動性シグナルに関わる遺伝子群がダウンレギュレートを示した。CANA 投与によるトランスクリプトーム応答が臓器 (心臓、肝臓、腎臓) ごとに異なることを示した。

以上、本論文は新規 HFpEF モデルマウスに対して CANA 投与が HFpEF および合併する病態の表現型の改善を示した。特に、高血圧の抑制なく、心肥大を改善した結果は注目値する。また、CANA 投与により心筋内脂肪滴蓄積の改善を初めて示した。これは、SGLT2 阻害薬が心筋内脂肪滴蓄積の抑制を示した初めての報告である。CANA 投与による心筋ト

ランスクリプトーム応答の結果から脂質代謝亢進、飢餓シグナル亢進、オートファジーの強化、抗炎症効果が作用起点である可能性が示された。このように表現型解析とトランスクリプトーム解析に一貫性を持った結果が得られた。本研究は、カナグリフロジンの HFpEF の表現型発現の抑制効果を示し、その分子機序として尿糖排泄により飢餓シグナルが活性化し、脂質代謝が亢進し局所の抗炎症効果を示した。本研究は、CANA が HFpEF の中心的な病態と考えられる代謝性炎症抑制に作用する機序を持つことを示唆する重要な知見を提示した。本研究は、今後の新たな SGLT2 阻害薬の開発や HFpEF の病態解明および新規 HFpEF 治療薬の開発に多大な貢献をなす可能性があると考えられる。

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。