

[課程一2]

審査の結果の要旨

氏名 添田光太郎

冠動脈疾患と左室肥大は2型糖尿病やメタボリックシンドロームから心不全をきたす過程で主要かつ重要な病態である。また、脂肪細胞から分泌される生理活性物質であるアディポカインの一種であるアディポネクチンの欠乏は2型糖尿病、メタボリックシンドローム、心血管病の主要な原因であると考えられている。

本研究は心血管病の主要な病態である冠動脈疾患と左室肥大について汎用されている動物モデルを用いて行った研究である。冠動脈疾患の背景として重要な動脈硬化の動物モデルであるカフ傷害モデルを用いて、アディポネクチン作用増強効果を有する可能性のある核内受容体型転写因子活性化剤であるドナリエラ抽出物の病態改善効果について検討し、また左室肥大の動物モデルとして横行大動脈結紮モデルを用いて左室肥大におけるアディポネクチン・AdipoRシグナルの病態生理的意義について検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 大腿動脈周囲にポリエチレン製チューブを留置し、新生内膜形成を惹起するカフ傷害モデルを野生型マウスに対して用い、メチルセルロース中に懸濁して経口投与を行い、メチルセルロースのみを投与した対照群に対し比較を行った。9CDE 投与群では大腿動脈に垂直な断面のヘマトキシリン・エオジン染色像で、新生内膜面積は 37%有意に抑制されたが、中膜面積には有意差を認めなかった。内膜中膜比は 35%有意に抑制され、9CDE は新生内膜形成を抑制し、動脈硬化抑制効果を有する可能性が示唆された。
2. 横行大動脈に縮窄を作成し、慢性的に心筋に圧負荷を与え、心肥大が惹起される横行大動脈縮窄モデル (TAC モデル) を野生型マウスに対して行った。TAC 2 週間後まで徐々に心筋細胞の肥大が進みその後は肥大が停止し、FS (fractional shortening) は 2 週間後まで保たれたものの、その後徐々に低下した。これらは TAC 後 2 週間の代償期の後に非代償期に至ることを表している。以上より TAC2 週間後においては、心肥大が完成し連続的に不全心に移行する前段階で、代償期の終末期にあると考えられた。
3. TAC 2 週間後の心臓の遺伝子発現解析 (qRT-PCR) では BNP、1 型コラーゲン、3 型コラーゲンの統計学的に有意な上昇を認め、慢性圧負荷と心筋線維化を反映していると考えられた。また、AdipoR1 の下流遺伝子である PGC-1 α 、AdipoR2 の下流遺伝子である PPAR α が共に有意に低下しており、脂肪酸酸化に関連する acyl CoA oxidase (ACO)、ミトコンドリア β 酸化の律速酵素 medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD)、長鎖アシル CoA のミトコンドリア内への取り込みを担う carnitine

palmitoyltransferase 1 (CPT1)の有意な低下を認めた。また、AdipoR1、AdipoR2は共に有意に低下していた。

4. 脂肪酸酸化関連遺伝子を制御する AdipoR1、AdipoR2 の発現が肥大心で低下していることは、肥大心における脂質から糖質へのエネルギー基質の転換の要因のひとつに AdipoR1、AdipoR2 の発現量低下が関与している可能性があることを示唆している。

以上、本論文においては、アディポネクチン作用を増強する可能性を有する核内受容体型転写因子活性化剤であるドナリエラ抽出物が新生内膜形成を抑制し、動脈硬化抑制効果を有する可能性が示唆され、慢性圧負荷によって惹起された肥大心で AdipoR1、AdipoR2 の発現低下がエネルギー基質の転換に原因としてはたらいている可能性が示唆された。本研究は心血管疾患における核内受容体型転写因子とアディポカインの関与の解明に一定の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。