

京都大学	博士 ( 医 学 )	氏 名	棚 田 洋 平
論文題目	<b>Branched-chain amino acids ameliorate heart failure with cardiac cachexia in rats</b> (分岐鎖アミノ酸は心臓悪液質を伴ったラット心不全モデルの病態を改善する)		
(論文内容の要旨) <b>背景:</b> 心不全は心臓と全身のエネルギー代謝の異常を伴う。心臓では、基質利用の変化、ミトコンドリア機能の低下、エネルギー予備能の低下などがみられる。全身では、耐糖能障害や心臓悪液質などが生ずる。心臓悪液質を伴う心不全患者の予後は不良であり、骨格筋の萎縮および代謝異常が悪液質の進行と相関する。分岐鎖アミノ酸 ( <b>Branched chain amino acids: BCAA</b> )は線虫やマウスの平均寿命を延長し、実験的にがん悪液質の筋萎縮およびサルコペニアを抑制する。また、マウス心筋梗塞モデルの病態を改善すると報告された。本研究では、心臓悪液質を伴うラット心不全モデルに <b>BCAA</b> を投与し、その効果を検討した。 <b>方法:</b> ダール食塩感受性ラットに 6 週齢より高塩食(8%NaCl)を摂取させ、心不全モデルを作成した。コントロールとして低塩食(0.3%NaCl)を摂取したダールラットを用いた。11 週齢より 1.5mg/g 体重/日の <b>BCAA</b> を飲水に溶解して投与を開始した。低塩食のみ、低塩食と <b>BCAA</b> 、高塩食のみ、高塩食と <b>BCAA</b> を摂取する 4 群に分けて、各々の心拍数、血圧、体重、および心機能を評価した。21 週齢にて屠殺し、心臓および骨格筋の解析を行った。 <b>結果:</b> <b>BCAA</b> を投与していない心不全群では、コントロール群と比較し、心拍数、血圧が有意に高値であり、心拡大および心収縮能の低下を認めた。一方、 <b>BCAA</b> を投与した心不全群では、投与開始 48 時間後から 17 週齢までの心不全早期において心拍数が有意に低下した。心臓超音波検査による心機能検査では、19 週齢以降の心不全末期において、 <b>BCAA</b> の投与により心拡大、心収縮能の悪化が抑制された。また、心不全群では <b>BCAA</b> 投与により有意に生存率が改善し、体重減少が抑制され、骨格筋重量も維持された。21 週齢における心臓、および骨格筋のミトコンドリア機能関連遺伝子の発現量を調べた結果、両組織において心不全群では複数の遺伝子の発現量が低下していた。 <b>BCAA</b> を投与したことにより、骨格筋では、ミトコンドリア機能の主要調節分子である proliferator-activated receptor- $\gamma$ coactivator1- $\alpha$ ( <b>PGC1-<math>\alpha</math></b> )を含む複数の遺伝子の発現量低下が軽減していた。 <b>結論と考察:</b> 分岐鎖アミノ酸は心臓悪液質を伴ったラット心不全モデルの病態を改善した。機序としては、心不全早期の心拍数が減少したこと、骨格筋の重量が保持され、同組織の <b>PGC1-<math>\alpha</math></b> などのミトコンドリア機能関連遺伝子の発現量の低下が防がれたこと、などが考えられる。			

(論文審査の結果の要旨)

心不全では、心臓エネルギーの代謝異常および全身性の代謝異常が認められる。特に心臓悪液質は骨格筋の萎縮と代謝の異常と相関し、患者の予後と密接に関連する。一方、分岐鎖アミノ酸(**BCAA**)の投与は線虫、マウスの平均寿命を延長し、悪液質モデルの筋萎縮を抑制したとの報告がある。ダール食塩感受性ラットモデルに高塩食を負荷し、心臓悪液質を来す心不全モデルを作成し、**BCAA** を投与した。**BCAA** 非投与の心不全群ではコントロール群と比較し、心拍数、血圧が有意に高値であり、心機能悪化を認めた。心不全群への **BCAA** の投与により、心不全早期の心拍数低下、心不全末期の心機能悪化の抑制、有意な生存率の改善、体重減少の抑制、骨格筋重量の維持が認められた。また、骨格筋のミトコンドリア機能の主要調節遺伝子である **PGC1- $\alpha$**  を含む複数の遺伝子の発現量低下が抑制された。以上、心臓悪液質を伴ったラット心不全モデルの病態を改善した。機序としては、心不全早期の心拍数が減少したこと、骨格筋の重量が保持され、そのミトコンドリア機能関連遺伝子、特に **PGC1- $\alpha$**  の発現量の低下が防がれたこと、などが考えられる。

以上の研究は心不全の病態生理におけるエネルギー代謝異常の意義の解明に貢献し、心不全治療の新しい可能性を示すものと考えられる。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値のあるものと認める。

なお、本学位授与申請者は平成 28 年 2 月 19 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。