

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	加 藤 貴 雄
論文題目	Analysis of Metabolic Remodeling in Compensated Left Ventricular Hypertrophy and Heart Failure (代償性左室肥大と心不全における代謝リモデリングの解析)		
(論文内容の要旨)			
【背景】心不全にエネルギー代謝の変化が伴うことは知られているが、どのようにその変化が生ずるか、又は、その変化が心不全進行において保護因子か、悪化因子かは明らかではない。これまでの心筋代謝研究では、様々な背景を持つ患者や種々の動物モデルを用いて、異なる手法で心筋エネルギー代謝を解析した結果をもとに、解釈が試みられていた。【目的】遺伝的に均一な心不全モデルを用い心肥大から心不全への移行における心筋エネルギー代謝を包括的に検討する。さらに、糖代謝を活性化する Dichloroacetate(DCA)を慢性投与し心機能と心筋エネルギー代謝に与える影響を検討する。【方法・結果】ダール食塩感受性ラットに 6 週齢から高食塩餌を投与し、高血圧を発症させた。ラットは 11 週齢で代償性心肥大をきたし 17 週齢から 19 週齢で心不全にて死亡した。³¹P MR spectroscopy で測定したリン酸化クレアチン (PCr) /ATP 比は、低食塩餌投与群と比較して心肥大群で 12%低下し、心不全群では 42%低下していた。¹⁸FDG（糖のトレーサー）の取り込みは、心肥大群で増加し心不全期への進展に伴いさらに増加した。¹²⁵I-9MPA（脂肪酸のトレーサー）の取り込みは、心肥大群で変化なく、心不全群で低下した。糖代謝・脂肪酸代謝に関わる遺伝子の多くは、心肥大群では変化無く心不全群で低下した。次に、11 週齢から DCA を慢性投与し心機能と心筋エネルギー代謝に与える影響を検討した。DCA は、心不全ラットの心機能と生存率を改善し、PCr/ATP を増加させ、¹⁸FDG、¹²⁵I-9MPA の異常を是正した。メタボローム解析で 114 の解糖系、TCA 回路、アミノ酸・核酸に関与する代謝産物を測定した所、心不全群及び DCA 投与群で解糖系から分岐するペントースリン酸回路が活性化されていることが明らかとなった。NADPH/NADP⁺比が増加し、DCA 投与により更にそれが増加し、還元型グルタチオン(GSH)も増加した。ペントースリン酸経路の律速酵素であるグルコース 6 リン酸脱水酸化酵素 (G6PD) は、心不全群で活性が増加し、DCA 投与で更に増加を認めた。DCA 投与により、心不全群で増加していた酸化ストレスは軽減した。培養心筋細胞においても、DCA はペントースリン酸経路依存性に NADPH/NADP⁺比と GSH を増加させ、酸化ストレスを軽減し、過酸化水素による細胞死を抑制した。【結論】心肥大から心不全への移行には心筋エネルギー代謝の異常が関与していた。DCA は心筋のエネルギー供給を増加させ、またペントースリン酸回路を活性化し酸化ストレスを軽減することにより心筋保護的に働く可能性が示唆された。心不全期における糖代謝の亢進の役割は、心筋エネルギー供給を増やすと同時に、ペントースリン酸経路の亢進による酸化ストレス軽減効果である可能性が示唆され、心筋エネルギー代謝異常は、心不全治療の新しい標的になりうる。			

(論文審査の結果の要旨)	
(目的) 心不全にエネルギー代謝の変化が伴うことは知られているが、どのようにその変化が生ずるか、又は、その変化が心不全進行において保護因子か、悪化因子かは明らかではない。(方法・結果) 高血圧による代償性心肥大をきたし、心不全に至り死亡するダール食塩感受性ラットの心筋エネルギー代謝を包括的に検討した。糖の取り込みは、心肥大群で増加し心不全期への進展に伴いさらに増加した。脂肪酸の取り込みは、心不全群で低下した。糖代謝・脂肪酸代謝に関わる遺伝子の多くは、心不全群で低下した。次に、糖代謝を活性化する Dichloroacetate (DCA) を心肥大期から慢性投与し心機能と心筋エネルギー代謝に与える影響を検討した。DCA は、糖の取り込みを増やし酸化ストレスを軽減し、心機能と生存率を改善した。メタボローム解析により、心不全群及び DCA 投与群で解糖系から分岐するペントースリン酸経路の活性化が明らかとなった。培養心筋細胞においても、DCA はペントースリン酸経路依存性に、酸化ストレスを軽減し、過酸化水素による細胞死を抑制した。(結論) 心肥大から心不全への移行には心筋エネルギー代謝の異常が関与していた。DCA は心筋のエネルギー供給を増加させ、またペントースリン酸経路を活性化し酸化ストレスを軽減することにより心筋保護的に働いた。心筋エネルギー代謝異常は、心不全治療の新しい標的になりうると考えられた。 以上の研究は心不全の病態の解明に貢献し、心不全の診断と治療に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 2 2 年 4 月 5 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。	
要旨公開可能日： 年 月 日以降	