



Title	慢性心不全における末梢血単核球ミトコンドリア由来の活性酸素種産生量の増加は疾患重症度や運動耐容能低下と関連する [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	白川, 亮介
Description	配架番号 : 2460
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13446号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74352
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Ryosuke_Shirakawa_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 白川 亮介

審査担当者	主査	教授	大場 雄介
	副査	教授	森本 裕二
	副査	教授	廣瀬 哲郎
	副査	教授	畠山 鎮次

学 位 論 文 題 名

慢性心不全における末梢血単核球ミトコンドリア由来の活性酸素種産生量の増加は
疾患重症度や運動耐容能低下と関連する

(Increased mitochondrial reactive oxygen species generation in circulating
peripheral blood mononuclear cells in patients with chronic heart failure:
Correlations with disease severity and exercise intolerance)

申請者は「慢性心不全患者では PBMC ミトコンドリア呼吸能の障害と共に PBMC ミトコンドリア由来の ROS 産生量が増加しており、この過剰な ROS が全身の酸化ストレス亢進に関与し、心不全の重症化や運動耐容能の低下に寄与する」という仮説を立て、検証を行った。慢性心不全患者において、重症群では PBMC ミトコンドリア呼吸能が低下し、PBMC ミトコンドリア由来の ROS 産生量が増加していることを示した。また、慢性心不全患者において、PBMC ミトコンドリア由来の ROS 産生量は全身の酸化ストレスマーカーと正の相関を示し、心不全の重症度や運動耐容能と密接に関連することを明らかにした。

審査にあたり、まず副査である森本教授からサンプルサイズの設定根拠について質問があり、申請者は先行研究を参考にコントロール群 20 名、心不全群 40 名程度と設定したと回答した。更に、コントロール群と NYHA I-II 群および NYHA III 群の 3 群で比較を行わなかった理由について質問があり、申請者はコントロール群よりも NYHA I-II 群の方が PBMC ミトコンドリア呼吸能が高いという想定外の結果が出たため心不全の重症度での比較を主なメッセージとしたと回答した。また、想定外の結果が出た理由として、現在進行中の別研究にて PBMC ミトコンドリア呼吸能はリンパ球の活性を反映する可能性が示唆されているため、軽症心不全群では全身炎症によるリンパ球活性化によって PBMC ミトコンドリア呼吸能が亢進するが、重症心不全群では酸化ストレスなどにより PBMC ミトコンドリアが障害され、呼吸能が低下すると考えられると回答した。次に、副査である廣瀬教授から呼吸鎖のうちどの複合体が関与しているのかと質問があり、申請者は単球では

Complex I が優位であり、リンパ球では Complex II が優位であるなどの差があるが、詳細は検討できていないと回答した。また、単球とリンパ球の違いについて質問があり、電子顕微鏡画像ではリンパ球のミトコンドリアは偏在して存在しているが、単球のミトコンドリアは全周性に存在する傾向があったと回答した。更に、ミトコンドリア機能低下は血球のみならず全身の臓器で起こっているのかと質問があり、申請者は先行研究の結果から血球のミトコンドリア機能は全身の臓器の障害を反映する可能性があるかと回答した。つづいて、副査である畠山教授から慢性心不全の原因について質問があり、基礎心疾患の詳細とその割合について回答した。その上で、各疾患でミトコンドリア障害の機序が異なる可能性があるため、一つの疾患に絞って検討してはどうかとアドバイスがあった。それに関連し、各疾患で BNP の産生メカニズムに違いがあれば、重要なポイントになりうるのではないかとご助言があった。また、8-OHdG の産生メカニズムと酸化ストレスのマーカーとしての妥当性について質問があり、申請者は 8-OHdG は DNA の酸化損傷マーカーであり、全身の酸化ストレスのマーカーとして最も一般的に用いられていると回答した。更に、血球細胞のミトコンドリア以外から産生される ROS の影響について質問があった。申請者は、ミトコンドリアを単離しているわけではないため、ミトコンドリア以外由来の ROS の影響は除外できていないと回答した。加えて、心不全患者で PBMC ミトコンドリア由来の ROS 産生が亢進しているメカニズムについて質問があり、申請者は慢性心不全患者では他臓器由来の酸化ストレスにより血球ミトコンドリア由来の ROS 産生が亢進する可能性があるかと回答した。また、画像検査を用いたリアルタイムの ROS 評価法の有無について質問があり、申請者は現段階ではないと回答した。主査である大場教授からは PBMC ミトコンドリア機能のバイオマーカーとしての有用性について質問があり、申請者はバイオマーカーとして BNP に勝る点は無いが、将来的に PBMC ミトコンドリア由来の ROS をターゲットとした新規治療法が開発されれば、治療効果判定のマーカーにはなりうるかと回答した。また、PBMC を分離せずに全血で電子顕微鏡画像を作成する、あるいは超解像顕微鏡を用いてミトコンドリアを蛍光染色するなどの方法で、少ない採血量で評価を行えるとの指摘があった。

この論文は、慢性心不全の重症化や運動耐容能低下に対する新たなバイオマーカーとしての活用、さらには PBMC における酸化ストレス制御をターゲットとした慢性心不全の新規治療法の開発に貢献する可能性がある点において高く評価され、今後の臨床応用が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院過程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。