



Title	心不全における骨格筋異常の発症にキサンチンオキシダーゼが果たす役割の解明 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	南部, 秀雄
Description	配架番号 : 2473
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13459号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74722
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Hideo_Nambu_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 南部 秀雄

審査担当者	主査	教授	森本	裕二
	副査	教授	岩永	敏彦
	副査	教授	大場	雄介
	副査	准教授	中村	幸志

学 位 論 文 題 名

心不全における骨格筋異常の発症にキサンチンオキシダーゼが果たす役割の解明
(Elucidating the role of xanthine oxidase in the development of skeletal muscle abnormality in heart failure)

申請者は、キサンチンオキシダーゼ（XO）が心不全の骨格筋異常の発症に関わり、それを抑制することで骨格筋異常を予防もしくは治療できると仮説を立て実験を行った。マウスに冠動脈結紮を行うことで心筋梗塞（MI）を作成し、対照群として冠動脈結紮を行わない偽手術を行った。MI 群の骨格筋では対照群と比較し、MI 後急性期に XO 由来の活性酸素種（ROS）産生が増加していた。XO 阻害薬であるフェブキシostat を用いた急性期の介入実験では、MI+フェブキシostat 投与群で MI+非投与群と比較し、障害されたミトコンドリアが減少し、ミトコンドリア呼吸能が上昇し、運動耐容能が改善することを示した。また、骨格筋萎縮も MI+フェブキシostat 投与群で MI+非投与群と比較し改善した。この機序として、mTOR-S70S6K シグナルが関与していることを示した。

審査にあたり、まず副査である中村准教授からは、今後の臨床応用での展望について質問があった。申請者は、フェブキシostat は尿酸降下薬として広く使われており、MI 患者の急性期に同薬を投与することにより慢性期の運動耐容能の低下を予防できるのではないかと回答した。さらに中村准教授から、低酸素に晒される急性肺障害などの病態で同じような現象が起こりうるかと質問があった。申請者は、その可能性はあると返答した。

副査である岩永教授からは、先行研究では術後 4 週に骨格筋の ROS が上昇しているが、本研究では術後急性期のみの ROS の上昇と先行研究の結果と矛盾があるがどう考えるかと質問があった。申請者は、本研究で測定している ROS は XO 由来のみであり、先行研究ではミトコンドリア呼吸鎖や NADH oxidase などの他の産生源からの ROS も含めた全体の ROS を評価している。このことから、慢性期には XO 由来以外の ROS の産生が増加していると考えられると回答した。また岩永教授から、急性期の一過性の XO 由来の ROS の増加が慢性期の表現系に影響している要因は何かと質問があった。申請者は、XO 由来の ROS がトリガーとなりミトコンドリア障害や NADH oxidase 活性化が起こることによって慢性

期の骨格筋障害が起こっていると考えていると回答した。さらに岩永教授から、急性期の変化に手術による出血が影響している可能性について質問があった。申請者は、手術の際の出血はごく少量であり、影響はないと考えているが、出血量を測定しているわけではないので可能性を否定するデータはないと回答した。

副査である大場教授からは、**XO** と他の **ROS** の産生源との関連は追加実験で調べられるのではと指摘があった。申請者は、現在実験中であると回答した。また大場教授から、先行研究では 1 型糖尿病モデルで **XO** とミトコンドリア障害が報告されているが、本研究でメカニズムとして新しい発見は何かと質問があった。申請者は、**XO** が **mTOR** を介して骨格筋萎縮に関わっていることは新しい知見であると回答した。

最後に主査である森本教授からは、これまで循環病態内科学教室では心不全における骨格筋異常および運動能力低下の機序解明について取り組んでいるが、今回の研究はこれまでの研究と比べ、どのような位置付けとなる研究かと質問があった。申請者は、これまでの研究は骨格筋異常の治療を目的とした研究であるが、本研究では **XO** が骨格筋の発症機序に関わっていると考えられ、骨格筋異常の予防を目的とした研究であると回答した。また森本教授から、本研究で生存率が改善できていない点について質問があった。申請者は、術後 28 日までしか検討しておらず、長期に経過を見れば生存率に差が出てくる可能性があるのではないかと回答した。さらに森本教授から、骨格筋異常が強く出る患者にはどのような要因があるかと質問があった。申請者は、骨格筋異常は左室駆出率とは関連しないことはわかっている、経験的には運動習慣がある患者では骨格筋障害が軽減されている印象があるが、骨格筋異常が強く出る要因はまだ解明されていないと回答した。そして森本教授から、臨床試験で骨格筋障害を改善した研究はあるかと質問があった。申請者は、これまでの臨床研究では骨格筋障害を薬物で改善した研究はなく、その成果が出ていない要因は明らかとなっておらず課題の一つであると回答した。

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。