HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	左室形成術後の左室再拡大におけるオートファジーの意義［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	杉本, 聡
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14318号
Issue Date	2020-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/80215
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Satoshi_Sugimoto_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　杉本　聡

主査　教授　安斉　俊久
審査担当者　副査　教授　大場　雄介
副査　教授　森本　裕二
副査　教授　佐邊　壽孝

学 位 論 文 題 名

左室形成術後の左室再拡大におけるオートファジーの意義

(Impact of autophagy on left ventricular remodeling after left ventriculoplasty)

申請者は，左室形成術後の左室再拡大に最近心不全との関連が注目されているオートファジーが関与しているとの仮説を立て，ラット心筋梗塞モデルを作成し，さらに同モデルに対して左室形成術を施行し，オートファジー抑制剤の効果を検討した。その結果，オートファジー抑制剤の投与により，左室形成術後遠隔期において，高度な左室再拡大とともに病的心筋肥大と拡張能低下を認めた。以上からオートファジー活性は，左室形成術後遠隔期の左室再拡大に対して保護的な作用をもたらすと発表した。

審査にあたり，まず副査の佐邊壽孝教授から，虚血性心筋症モデルではミトファジーが主体で，治療を考えるときにミトコンドリアのバイオジェネシスをあげて，その上でオートファジーをしやすくするのが根本的なのではないか，との指摘があり，申請者は，結果として反応性に上昇しているオートファジーをさらに活性化させるのがいいことなのかは議論の余地がある，と回答し，佐邊教授よりミトコンドリアのイメージングの結果もあると全体像がわかるのでは，と今後の研究について提案がなされた。次に副査の森本裕二教授から，左室の大きさとオートファジーの相関は，早期と晩期の 2 点のみで相関ありとして良いのか論文の reviewer から指摘はなかったか，と質問があり，申請者は，特に指摘されることなくアクセプトされたことを回答した。さらに申請者の教室で行われているトレハロースによるオートファジー活性化の研究について質問があり，申請者は，後続の研究でトレハロースの投与によって心機能は改善している，と回答した。さらに本研究の左室形成術の死亡率が高いことに関して，論文の reviewer から指摘はなかったか，と質問があり，申請者は，limitation に手術手技の違いや死亡率の高さを記載し，指摘されることなくアクセプトされたことを回答した。ラットは冠動脈の走行の違いで心筋梗塞が起こりにくいのではないか，との質問があり，申請者は，左室形成術前の心エコーで壁運動異常が乏しく心筋梗塞の範囲が十分でない個体は除外していると回答した。副査の大場雄介教授から，オートファジーのトリガーはなにか，オートファジーの心筋への作用についてどのくらい既報があるのか，との質問があり，申請者は，心筋梗塞後や虚血性心筋症の病態においてオートファジーが活性化しているという報告はあるが，具体的なトリガーまでは検討されていない，圧負荷モデルの報告

では，壁応力がトリガーとなり壁応力が下がる際にオートファジー活性は低下し，壁応力が上がる際に上昇すると報告されていた，と回答した。LC3 のウェスタンブロッティングのバンドの見た目の濃さとグラフの値が異なるように見える，と指摘があり，指摘の通りだがそれぞれが生データであり，論文でも reviewer からの指摘はなかった，と回答した。LC3I が多ければ変換される LC3II も多くなるのではないか，と質問があり，申請者は，LC3II の量がオートファジー活性の指標と言われているので LC3II で評価した，と回答した。他の方法でオートファジーを評価しているか，心筋切片を抗体で染めたりしているのか，との質問があり，LC3II の定量以外の評価はしていない，心筋梗塞部，遠位部など部位ごとに LC3II を評価している報告もあった，と回答した。3MA の作用点は，と質問があり，申請者は，PI3K の阻害薬，class3 特異的と，回答した。最後に主査の安斉俊久教授から，心筋梗塞後にオートファジーを活性化した場合の効果はどうなのか，という質問があり，申請者は，心筋梗塞後にオートファジーを活性化させると収縮能低下や心拡大は抑制されるとの報告がある，と回答した。オートファジーは左室リモデリングに関与するものの，神経体液性因子や炎症，酸化ストレスなど多くの要因があり，オートファジーの関与は一部である可能性，また左室形成術後心不全以外の要素にもオートファジーは関与している可能性がある，との指摘があった。また，実験に用いる左室形成術の方法として，循環器呼吸器外科松居名誉教授が考案されたオーバーラッピング法を使用できないのか，との質問があり，申請者は，ラットの心臓は小さく手技に制限があるため不可能である，と回答した。

この論文は，心筋梗塞後心不全に対して施行される左室形成術後遠隔期における心不全悪化の要因にオートファジーが関与していることを明らかにした点で臨床的な意義も高く，今後の新規治療法開発にもつながることが期待される。

審査員一同は，これらの成果を高く評価し，大学院博士課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充分な資格を有するものと判定した。