



Title	ラット虚血性心筋症モデルにおける左室形成術後の左室リモデリングに対するトレハロースの効果 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	稗田, 哲也
Description	配架番号 : 2711
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14974号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/85850">https://hdl.handle.net/2115/85850</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	HIEDA_Tetsuya_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 稗田 哲也

主査 教授 渡邊 雅彦  
審査担当者 副査 教授 森本 裕二  
副査 教授 安斉 俊久

### 学 位 論 文 題 名

ラット虚血性心筋症モデルにおける左室形成術後の左室リモデリングに対する  
トレハロースの効果

(Effects of trehalose on left ventricular remodeling after surgical ventricular  
reconstruction in a rat model of ischemic cardiomyopathy)

左室形成術は虚血性心筋症における左室リモデリングを改善させることを目的とした術式であるが、術後の左室リモデリングの再発が問題となっている。左室リモデリングの再発の原因は明らかではないが、申請者らのこれまでの研究でオートファジー(自食作用)との関連が示唆されている。本研究では、ラット虚血性心筋症モデルに対する左室形成術後に、オートファジー活性化作用のあるトレハロースを投与することで、左室形成術単独に比して左室リモデリング再発は抑制され、オートファジー活性が亢進することが示唆された。本研究の結果より、トレハロースの左室形成術後の左室リモデリング予防法に関して、さらなる研究の発展が期待できる。

審査にあたり、まず副査の森本教授より、どのパラメータからサンプルサイズを決めたのか、サンプルサイズを増やすことでオートファゴゾームマーカーに有意差が出てくる可能性について質問があった。申請者は、サンプルサイズは先に3匹ずつのデータを得た後に、主要評価項目である左室リモデリングの指標のうち左室収縮末期径のデータを用いて算出したと回答した。また、サンプルサイズが増加することでオートファゴゾームマーカーに有意差を認める可能性はあると回答した。また、トレハロース群の飲水量を計測したかについて質問があり、申請者は今回の実験では飲水量は測定していないが、以前の検討ではトレハロース群と対照群において飲水量に差を認めなかったと回答した。また、申請者らの過去のデータによると、同モデルにおいて左室形成術後に高い死亡率を認めたが、ブタなどの大動物を用いて、カテコラミンの使用など循環動態の管理を行なった場合に、死亡率を下げられるのではないかと質問があり、申請者は今後の検討課題であると回答した。また、左室形成術後にトレハロース投与することで心拍数が増えていた理由について質問があり、申請者はトレハロースが心拍数を増やす報告はなく、今回の結果の機序は不明である。心収縮能が改善しているため、少なくとも心不全の代償としての心拍数増加ではないことは明らかであると回答した。

次に副査の安斉教授より、左室形成術後にオートファジーが低下する機序は何かと質問があり、申請者は左室形成術後にオートファジーが低下する理由は明らかではないが、左室壁応力の低下がオートファジーの低下につながるという報告があると回答した。また、組織学的検査において、左室形成を行わなかった群では癒痕組織が大きく、選択バイアスがかかっている可能性はないかと質問があり、申請者は左室形成術前のベースラインのデータでは群間差を認めなかったもののデータに現れない選択バイアスがあった可能性は否定できないと回答した。また、臨床でトレハロースを投与する場合、腸管からの吸収率が少なく十分な血中濃度を保つためには大量投与が

必要ではないかと質問があり、申請者は血中濃度を効率的に高めるためには静注薬の方が望ましいかもしれないが、現時点で静注薬は存在しない。しかし、参考として肺移植保存液用の4%トレハロース液が市販されており、静注薬の手がかりとなるかもしれないと回答した。

最後に、主査の渡邊教授より、トレハロースの医薬品としての開発するためには、トレハロースの血中濃度や代謝に関する研究が必要ではないかと指摘があり、申請者は今後の研究課題であると回答した。また、オートファゴゾームマーカーの推移からのみでは、オートファジー活性化を正確には判断できず、定量的な蛍光緑色タンパクを使用した評価方法や、28日後以外のタイムポイントでオートファゴゾームマーカーとリモデリングの評価を行うことで、オートファジーとリモデリングの相関と推移がより明らかになるのではないかと提案があり、申請者はオートファジーの評価は今後の課題であると回答した。また、学位論文においてトレハロースの効果がオートファジー以外にも排除できない可能性については明記すべきであると指摘され、学位論文の該当箇所を修正すると回答した。また、学位論文において心臓エコー検査、ウェスタンブロッティング法の実験の結果の写真などを提示するように指摘され、申請者は該当箇所を修正すると回答した。

この論文は、ラット虚血性心筋症モデルにおける左室形成術後の左室リモデリングの抑制を目的としたアジュバント療法になりうる可能性があるという点で高く評価され、今後は臨床応用に向けた、さらなる研究が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や単位取得なども併せて、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。