HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	選択的SGLT2阻害薬エンパグリフロジンの糖尿病性心筋症に対する心室筋細胞内カルシウムハンドリング改善を介した心室性不整脈抑制効果の検討［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	門坂，崇秀
Description	配架番号：2755
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15437号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89884
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	KADOSAKA_Takahide_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　　門坂　崇秀

	主査	教　授	大場　雄介
審査担当者	副査	准教授	乘本　裕明
	副査	教　授	森本　裕二

学 位 論 文 題 名

選択的 SGLT2 阻害薬エンパグリフロジンの糖尿病性心筋症に対する
心室筋細胞内カルシウムハンドリング改善を介した心室性不整脈抑制効果の検討
（Empagliflozin attenuates arrhythmogenesis in diabetic cardiomyopathy by normalizing intracellular Ca^{2+} handling in ventricular cardiomyocytes）

本学位論文は、ナトリウムグルコース輸送体 2（sodium-glucose transporter 2, SGLT2）の選択的阻害薬エンパグリフロジンが、糖尿病性心筋症における心室筋細胞内カルシウムハンドリングを改善し、心室性不整脈に対して抑制効果を示すことを報告するものである。

審査にあたり、まず副査の乘本准教授より、*db*/*db* 以外の糖尿病モデルで実験行わなかったかという質問があった。申請者は、*db*/*db* マウスは 2 型糖尿病モデルマウスとして確立されたていため本研究で使用したこと、今後他の糖尿病モデルでの検討を通じて、本研究の結果をより一般的なものにしたいと回答した。次に、組織レベルでのカルシウム動態についての質問があった。申請者は、光学マッピングなど組織レベルのカルシウム動態評価手法もあるが、本研究では細胞内の詳細な動態観察を行うために、単離心筋細胞を用いたと回答した。続いて、細胞内カルシウム濃度と遅延後脱分極の発生数の相関関係について質問があった。申請者はカルシウム濃度と遅延後脱分極の発生数の相関関係は不明であるため、今後の検討課題とすると回答した。また、実験ではヒトの血中濃度と比較して高濃度のエンパグリフロジンを使用しているが、濃度の設定理由と他の濃度での検討について質問があった。申請者は、既報の動物実験で汎用されている濃度を用いており、他の濃度での検討は行っていないと回答した。おって、心筋細胞におけるエンパグリフロジンの標的分子を同定するための方法について質問があった。申請者は、現時点において明確な回答を示すことはできないが、グルコーストランスポーター 1 などの選択的阻害薬を使用する方法などを例示した。

次に副査の森本教授より、なぜ糖尿病モデルとして *db*/*db* マウスを選択したのかという質問があった。申請者は、世界的に増加傾向にある 2 型糖尿病患者の心臓突然死の抑制効果の機序解明を動機として本研究を開始したため、2 型糖尿病のモデルマウスとして確立している *db*/*db* マウスを使用したと回答した。続いて、今回のモデルの糖尿病群で心室の線維化が増加していない理由について質問があった。申請者は、糖尿病性心筋症後期では線維化が進行するが、本研究では糖尿病性心筋症の比較的早期である拡張障害期で実験を行ったためだと考えられると回答した。最後に、30 分間という短い灌流時間内に糖付加が抑制された原因や、灌流時間の設定について質問があった。申請者はランゲンドルフ心で安定した心拍数が維持可能な時間は 30 分であること、短時間の灌流で糖付加による修飾が変化した理由としては、糖尿病の心筋では O 結合型 β-N-アセチルグルコサミン転移酵素（OGT）やアセ

チルグルコサミナーゼ（OGT）といった酵素の発現量が増加しているため、基質であるグルコース量の変化に対してダイナミックに応答した結果である可能性を回答した。

最後に、主査の大場教授より、抗リン酸化カルモジュリンキナーゼ II（calmodulin kinase II、 CaMKII）抗体の反応性は糖鎖修飾の有無によって反応性は変わらないのかという質問があった。申請者は CaMKII の 280 番目のセリン残基が糖鎖修飾を受けるが、自己リン酸化は 287 番目のスレオニン残基に起こるため直接的には関連しないと報告されていること、ホスホランバンについては 16 番目のセリンが糖鎖修飾されるため、その近傍の CaMKII によるリン酸化サイトである 17 番目のスレオニン残基がリン酸化されない報告があると回答した。続いて、SGLT2 が消化管上皮などのトランスポーターにも作用して、食餌栄養素の吸収抑制が生じるのではないかという質問があった。申請者は、本研究では消化管での抑制作用ついては十分に検討していないが、最近の報告ではやせ型やフレイルの患者に対しても SGLT2 阻害薬の有効性が報告されていることから、臨床的問題にならない程度と推測されるとの回答があった。また、心臓に発現しているナトリウムプロトン交換輸送体のアイソフォームについての質問があった。申請者は、心筋には主にナトリウムプロトン交換輸送体 1 が発現していると回答した。おって、結果のモデル化、糖鎖修飾、カルシウム指示薬等についてのコメントがあった。

この論文は全世界的に罹患者数が増加している糖尿病で見られる突然死の主たる原因の一つ心室性不整脈において SGLT2 阻害薬の抑制効果をその作用機序の一端とともに示した点高く評価され、今後のさらなる研究の発展により糖尿病に起因する心室性不整脈予防・治療法の確立が期待される。

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。