



Title	糖尿病ラットにおけるエンパグリフロジンによるミトコンドリア由来の活性酸素種産生の抑制と心房細動誘発性の低下に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	小泉, 拓也
Description	配架番号 : 2759
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15441号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89945
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	KOIZUMI_Takuya_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 小泉 拓也

主査 教 授 大場 雄介
審査担当者 副査 教 授 森本 裕二
副査 教 授 若狭 哲

学 位 論 文 題 名

糖尿病ラットにおけるエンパグリフロジンによるミトコンドリア由来の活性酸素種産生の抑制と心房細動誘発性の低下に関する研究

(Empagliflozin suppresses mitochondrial reactive oxygen species generation and mitigates the inducibility of atrial fibrillation in diabetic rats)

本学位論文は、2型糖尿病モデルラットで見られる心房細動に対して、ナトリウムグルコース輸送体2 (sodium-glucose transporter 2, SGLT2) 阻害薬エンパグリフロジンが、ミトコンドリア由来活性酸素種産生と心房線維化の抑制を介して、心房細動の発生抑制効果があると報告したものである。

審査にあたり、まず副査の若狭教授から、誘発された不整脈すべてが心房細動であったか否か質問があった。申請者は、誘発された不整脈には、周期が不規則なものと規則的なものが含まれており、心房細動に加えて心房頻拍が誘発された例もあると回答した。続いて、エンパグリフロジン以外の血糖降下薬を使用した報告があるかどうか質問があった。申請者は、他の薬剤と比較した研究はないと回答した。一方、SGLT2 を発現していない心筋培養細胞においても SGLT2 阻害薬が活性酸素種産生を抑制したこと、高血糖群と対照群で活性酸素種産生に差がないという結果は、エンパグリフロジンが血糖降下以外の作用を介して心房線維化を抑制するという本研究の結論をサポートするものであると回答した。さらに、SGLT2 阻害薬の影響は構造的リモデリングに加えて電気的リモデリングにもある否か、長期間の糖尿病罹病により線維化が進行した症例にもエンパグリフロジンの効果が見られるか否かについて質問がなされた。申請者は、ナトリウムプロトンイオン交換輸送体を介した効果など電気的リモデリングへの影響についての報告があるものの、SGLT2 阻害薬の心房細動抑制効果の研究は発展途上であり、糖尿病長期罹病症例に対する効果に関してはさらに研究が必要であると回答した。

次に、副査の森本教授から、SGLT2 発現のない心筋ににおけるエンパグリフロジンの標的分子として、本研究では AMP 活性化キナーゼ (adenosine monophosphate-activated kinase, AMPK) に着目しているが、他の分子を標的にしている可能性はないかとの質問があった。申請者は、SGLT2 阻害薬が SGLT1 やナトリウムプロトン交換輸送体にも作用するという報告があると回答した。続いて、心臓における SGLT1 の発現の有無および SGLT2 阻害薬のうちエンパグリフロジンを選択した理由について質問があった。申請者は、SGLT1 は心臓に発現しており、エンパグリフロジンは他の SGLT2 阻害薬と比較して SGLT2 への特異性が高

いため使用したと回答した。また、SGLT2 阻害薬が心不全を抑制する機序について質問があった。申請者は、心室においても構造的、電气的リモデリングに対する作用があることに加え、SGLT2 阻害薬の利尿作用が影響している可能性があるとして回答した。おつて、麻酔薬の影響について質問があった。申請者は、麻酔薬がミトコンドリア複合体機能に影響を及ぼすとの報告もあるが、本研究では、3群で同量の麻酔薬を使用しており、影響は大きくないと考えていると回答した。

最後に主査の大場教授から、SGLT2 阻害薬の AMPK 活性化と、糖尿病における AMPK 活性低下の機序について質問があった。申請者は、糖尿病で AMPK 活性が低下する機序は不明だが、糖代謝障害を初めとするエネルギー代謝障害が AMPK 活性低下に関与している可能性を述べた。また、SGLT2 阻害薬がケトン代謝を改善するとの報告があり、エネルギー代謝改善により AMPK を再活性化している可能性があるとして回答した。また、糖尿病で心房細動発症の原因とされる活性酸素種過剰産生は高血糖により生じるため、血糖降下作用以外の機序に結論づけるのは困難ではないかと質問があった。申請者は、本研究では実施できなかったが、インスリン持続投与で SGLT2 阻害薬と同程度まで血糖値を下げた動物モデルを用いて、心房細動発症頻度を直接比較することができれば確認可能であると回答した。さらに、本研究で明らかにした SGLT2 阻害薬の作用機序は、心臓のみならず全身の様々な臓器でも生じ得る普遍的なメカニズムであり、全身臓器で同のような効果がみられるかとの質問があった。申請者は、心臓以外にも肝臓、膵臓、腎臓、脂肪組織などでも線維化抑制効果が報告されており、SGLT2 阻害薬の多臓器への影響により生命予後の改善が期待できると回答した。

この論文は、最も罹患率の高い不整脈である心房細動に対して、特に心房細動発症の危険因子である糖尿病の病態モデルにおいて 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において高く評価され、今後の研究発展により糖尿病に起因する心房細動予防・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合わせ、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。