

学位授与番号：甲 9 9 7 号

氏 名：柏木 雄介

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 27 年 12 月 22 日

学位論文名：

ナトリウム/グルコース共輸送体（SGLT1）の心臓における役割：虚血再灌流障害におけるエネルギー代謝制御への寄与

主論文名：

Expression of SGLT1 in Human Hearts and Impairment of Cardiac Glucose Uptake by Phlorizin during Ischemia-Reperfusion Injury in Mice.

（ナトリウム/グルコース共輸送体（SGLT1）の心臓における役割：虚血再灌流障害におけるエネルギー代謝制御への寄与）

学位審査委員長：教授 横尾隆

学位審査委員：教授 南沢 享 教授 宇都宮一典

論 文 要 旨

論文提出者名	柏木 雄介	指導教授名：吉村 道博
--------	-------	-------------

主論文題名：Expression of SGLT1 in Human Hearts and Impairment of Cardiac Glucose Uptake by Phlorizin during Ischemia-Reperfusion Injury in Mice (ナトリウム/グルコース共輸送体 (SGLT1) の心臓における役割：虚血再灌流障害におけるエネルギー代謝制御への寄与)

著者名：Yusuke Kashiwagi, Tomohisa Nagoshi, Takuya Yoshino, Toshikazu D. Tanaka, Keiichi Ito, Tohru Harada, Hiroyuki Takahashi, Masahiro Ikegami, Ryuko Anzawa and Michihiro Yoshimura.

誌名：PLoS One. 2015 Jun 29;10(6):e0130605. doi: 10.1371/journal.pone.0130605. eCollection 2015.

背景: 病的心筋において主要なエネルギー基質となる糖の取り込み能と利用効率の最適化は虚血を含めた様々な心疾患の特に急性期治療において重要である。心筋細胞における糖輸送体は、濃度勾配依存性促進拡散型糖輸送体の GLUT と、ナトリウム依存性糖輸送体である SGLT に大別される。GLUT に関してはその制御・作用機構はすでに広く検討されている一方で、SGLT の病態生理作用は未知な部分が多い。本研究では、虚血再灌流障害における心臓 SGLT1 の役割をエネルギー代謝制御の観点から検討した。

方法と結果: ヒト剖検心を用いて免疫組織染色、及び膜蛋白の抽出を行ったところ、SGLT1 が左右心房・心室全体に相当量発現していることが確認された。また、マウス心筋の膜分画タンパクにおいても、SGLT1 は虚血再灌流前後で一貫して十分量の発現を認めた。続いて、マウス Langendorff 摘出灌流心を用い、20 分虚血/40 分再灌流を施行し、SGLT 阻害薬であるフロリジン投与することにより、虚血再灌流障害における心臓 SGLT1 の役割をエネルギー代謝制御の観点から検討した。フロリジン投与群では、ベースラインの心機能は有意差を認めなかったが、虚血再灌流後の左室内圧回復率及び rate pressure product の有意な低下を認めた。また、灌流液中に流出した CPK 値の上昇と TTC 染色による梗塞サイズの有意な増大を認めた。ATP 枯渇の指標である ischemic contracture 開始時間はフロリジン群で有意に短縮していた。これに一致して、心臓組織中の ATP 含量はフロリジン群で有意に低下していた。また、摘出灌流心臓組織における糖取り込み能を測定したところ、虚血再灌流後にコントロール群では著明に糖取り込み能が亢進したが、この反応はフロリジン群で有意に抑制されていた。これに一致して、解糖系活性化の指標である、灌流液中への乳酸の流出は、フロリジン群で有意に低下していた。

結語: SGLT1 はヒトの心筋に相当量発現していることが確認された。心臓 SGLT1 の短期的活性化は、虚血再灌流中の心筋への糖取り込み能の亢進及び解糖系活性化と、これに伴う ATP 供給を介して、心保護的に働くことが示された。

論文審査の結果の要旨

柏木雄介氏の学位申請論文は、**Expression of SGLT1 in Human Hearts and Impairment of Cardiac Glucose Uptake by Phlorizin during Ischemia-Reperfusion Injury in Mice**(ナトリウム/グルコース共輸送体(SGLT1)の心臓における役割：虚血再灌流障害におけるエネルギー代謝制御への寄与)と題する内科学講座循環器内科 吉村道博教授指導による研究である。以下に論文内容の要旨と審査委員会の結果を報告する。

本論文は、ヒト及びマウスの心筋において SGLT1 が発現していることを示し、フロリジンによる短期的な心臓 SGLT1 の障害は虚血再灌流後の心筋障害を助長し、心機能回復を低下させることを解明した。フロリジンが SGLT1 阻害を介して虚血再灌流中の心筋細胞内への糖取り込みと、これに伴う解糖系を抑制し、結果的に ATP 供給・維持を低下させることが主要メカニズムの一つであることを明らかにした。

平成 27 年 12 月 2 日、南沢享教授、宇都宮一典教授ご臨席のもと公開学位論文審査会を開催した。

席上、1)フロリジンは SGLT1 と SGLT2 の双方を阻害するので選択的に SGLT1 の阻害実験として取り扱えるのか、2)免疫染色の抗体の特異性はどうか、コントロールの取り方は適正か、3)ATP 産生が落ちているのにグルコースを積極的に取りこむのはなぜか、4)虚血再灌流の前後で SGLT1 のタンパクレベルに差がないのに、機能が変わるメカニズムをどう考えるのか、5)今後治療に結びつけるには阻害でなく活性化が必要ではないのか、など多数の質問、指摘があったが、これに対し柏木氏は適切に回答した。また特に加筆訂正が必要な部分の指摘はなかった。本報告は、重症心筋虚血時の短期的糖代謝活性化機構の一つとして SGLT1 が重要な役割を果たしていることを示した最初の論文であり、慎重審議の結果、学位請求論文として十分な価値があるものと認めた。