

学位授与番号：甲 1065 号

氏 名：鈴木 博史

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 30 年 2 月 28 日

学位論文名：

**Arachidonate 12/15-lipoxygenase-induced inflammation and oxidative stress are involved in the development of Diabetic Cardiomyopathy.**

(アラキドン酸 12/15-リポキシゲナーゼ誘導性の炎症および酸化ストレスは、糖尿病性心筋症の発症に関与している)

学位論文審査委員長：教授 本郷賢一

学位論文審査委員：教授 佐々木敬 教授 吉田博

# 論文要旨

氏名	鈴木 博史	指導教授名	宇都宮 一典
主論文			
<p>Arachidonate 12/15-lipoxygenase-induced inflammation and oxidative stress are involved in the development of Diabetic Cardiomyopathy.</p> <p>(アラキドン酸 12/15-リポキシゲナーゼは炎症と酸化ストレスを誘導し糖尿病性心筋症の発症に関与する)</p> <p>Hirofumi Suzuki, Yosuke Kayama, Masaya Sakamoto, Hiroyuki Iuchi, Ippei Shimizu, Takuya Yoshino, Daisuke Katoh, Tomohisa Nagoshi, Katsuyoshi Tojo, Tohru Minamino, Michihiro Yoshimura, Kazunori Utsunomiya.</p> <p>Diabetes. 2015 Feb; 64(2): 618-30.</p>			
要旨			
<p>【目的】糖尿病患者は、冠動脈疾患を伴わず心不全に至る糖尿病性心筋症の存在が提唱されているが、病態は不明である。近年、アラキドン酸カスケードに関わる酵素の 12/15 リポオキシゲナーゼ(12/15-LOX)が、糖尿病の合併症の発症に重要な役割を果たすことが示唆されている。そこで今回我々は、12/15-LOX の糖尿病性心筋症における影響を検討した。</p> <p>【方法と結果】STZ 誘導糖尿病モデルマウスと 12/15-LOX 欠損マウスを使用した。STZ 誘導後、心機能低下と心筋 12/15-LOX の発現上昇、炎症性サイトカイン、線維化および酸化ストレスの上昇を認めた。しかし、12/15-LOX 欠損-STZ マウスではそれらが抑制されていた。さらに、STZ マウスに 12/15-LOX 阻害剤である CDC や抗酸化剤である NAC を投与すると、同様な改善を認めた。</p> <p>【考察】本研究にて、12/15-LOX は糖尿病性心筋症の発症進展に関わる炎症、線維化および酸化ストレスに関与する重要な因子であることを実証した。12/15-LOX による TNF-<math>\alpha</math> の増加は、糖尿病性心筋症における心臓線維化の発生において主要な役割を担っている可能性が示唆されている。さらに、酸化ストレスは糖尿病の心臓で増加し、活性酸素(ROS)の産生はミトコンドリアから発生し、糖尿病性心筋症の発症に重要な役割を果たす。我々の結果は、12/15-LOX が糖尿病の心臓において ROS および酸化的ストレスの産生過程に関与することを示唆している。近年、高血圧を有する心不全を伴った糖尿病患者は増加しており、我々はこれまでに、高血圧性左心不全モデルのラットの心臓における 12/15-LOX の上昇が、心臓の炎症や線維化に関与することを見出している。よって 12/15-LOX は、糖尿病性心筋症と高血圧性左心不全の両疾患に悪影響を与える重要な因子であることが明らかになったと考えている。</p>			

## 論文審査結果の要旨

鈴木博史氏の学位申請論文は主論文 1 編よりなり、タイトルは「Arachidonate 12/15-Lipoxygenase-Induced Inflammation and Oxidative Stress Are Involved in the Development of Diabetic Cardiomyopathy」、日本語では「アラキドン酸 12/15-リポキシゲナーゼは炎症と酸化ストレスを誘導し糖尿病性心筋症の発症に関与する」と題され、2015 年に *Diabetes* 誌に発表された。同誌のインパクトファクターは 2016 年で 8.684 である。指導教官は、糖尿病・代謝・内分泌内科の宇都宮一典教授である。

平成 30 年 2 月 1 日、佐々木敬教授、吉田博教授ご臨席のもと公開学位審査会が開催されました。鈴木氏による研究内容発表に続いて質疑応答が行われ、以下の質問があった。

- 1) STZ モデルを用いているが、なぜこのモデルを選択したのか？
- 2) STZ の直接の効果は考えられないのか？
- 3) 種々の体内変化が高血糖によるものと考えられているが、本当にそのように結論付けて良いのか？
- 4) 種々のマーカー変動が、4 週がピークであり、8 週、16 週と低下していくが、これについてはどのように考えるか？
- 5) 心筋代謝の変化が心機能低下を来すと結論しているが、微小循環系の関与は無いのか？
- 6) 通常心筋代謝は脂肪酸が有意であるが、このモデルではどのように変化しているのか？
- 7) 12/15LOX から活性酸素 (ROS) が形成されるとされているが、この関係性で良いのか？
- 8) 15-LOX 遺伝子を欠損したマウスを使用しているが、なぜこれで 12/15LOX の両方が欠損していると言えるのか？
- 9) 心臓特異的でなく、全身ノックアウトマウスを用いているので、心筋以外の血管や炎症細胞などの関与は考えなくて良いのか？
- 10) このマウスの自然歴や疾患発症の可能性などは確認したか？

鈴木氏はこれらの質問に対し一つ一つ丁寧に回答され、有意義な議論がなされた。また、今回提出された Thesis にはかなりの改訂が必要であるとの意見も議論の中で出されました。その後、佐々木教授、吉田教授と慎重に審議した結果、本研究は糖尿病性心筋症の発症原因としてアラキドン酸カスケードが関与していることを明らかにしたユニークで貴重な研究であり、今後の臨床応用への展望を示したことから、学位を授与するに十分な価値があると判断した。

尚、Thesis の修正・再提出が必要であると判断され、改訂後の Thesis を提出していただき、適切に修正されていることを確認いたしました。