

論文審査の要旨

報告番号	総研第 704 号	学位申請者	川出 茂
審査委員	主査	橋口 照人	学位
	副査	井上 博雅	副査
	副査	宮田 昌明	副査
			横尾 英孝

Luseogliflozin and caloric intake restriction increase superoxide dismutase 2 expression, promote antioxidative effects, and attenuate aortic endothelial dysfunction in diet-induced obese mice

(ルセオグリフロジン投与とカロリー制限は食餌誘発性肥満マウスの胸部大動脈スーパーオキシドジスムターゼ2発現を増加、抗酸化能を亢進し、血管内皮機能障害を改善させる)

SGLT2 阻害薬による血管内皮機能や動脈効果抑制効果が報告されているが、食餌誘発性肥満モデルでの効果やメカニズムは明確に解明されていない。本研究は食餌誘発性肥満マウスにおいて、SGLT2 阻害薬の一種であるルセオグリフロジン (Lus) による内皮機能障害に対する効果やメカニズム、脂肪肝との関連を検討することを目的とした。

C57BL/6J マウスに通常食 (Con) または高脂肪食 (HFD) を 8 週間与え、その後、Lus 投与の有無により Con 群、Con+Lus 群、HFD 群、HFD+Lus 群の 4 群に分けた。Lus は 8 週間投与した。給餌は自由摂餌またはペアフィーディングで行った。代謝障害は血液検査にて評価した。Bligh and Dyer 法を用いて肝臓内の脂肪を抽出し、その量を測定した。耐糖能およびインスリン抵抗性はブドウ糖負荷およびインスリン負荷試験で評価した。血管内皮機能の評価は 21 週齢にて胸部大動脈を抽出し、ACh および SNP に対する血管拡張反応を 1) 非負荷、2) Lipos+LPL による脂肪酸負荷 40 分、3) Lipos+LPL+SOD 負荷 40 分の 3 条件で評価した。real time PCR 法にて大動脈の遺伝子発現を、DHE 染色にて ROS 量を評価した。内皮依存性血管拡張反応と関連する因子を重回帰分析にて検討した。その結果以下の知見を明らかにした。

- 1) 自由摂餌下では Lus は体重、代謝障害、脂肪肝への効果を示さず、ペアフィーディング下においてのみ HFD による体重増加、代謝障害、脂肪肝、耐糖能およびインスリン抵抗性を改善した。
- 2) 脂肪酸負荷により HFD 群では内皮機能が低下し、Lus 投与で Con 群と同程度まで改善した。
- 3) ペアフィーディング下において Lus は HFD による大動脈の ROS 過剰を抑制した。
- 4) ペアフィーディング下において Lus は大動脈での SOD2 mRNA の発現を増加させた。
- 5) SOD は脂肪酸による HFD 群の内皮障害を抑制した。
- 6) 重回帰分析により内皮依存性血管拡張反応と肝重量が有意な関連を示した

Lus は自由摂餌下において代謝障害改善効果を示さず、ペアフィーディング下でのみ改善効果を示した。その原因として、自由摂餌下では摂餌量が増え Lus の効果が減弱した可能性が考えられた。Lus は SOD2 発現を増加させることで抗酸化能を増加させ、脂肪酸による血管内皮機能障害を抑制した可能性が考えられた。重回帰分析の結果から、Lus による血管内皮機能への効果は脂肪肝の改善が重要な因子であることが示唆された。

本研究はルセオグリフロジンの肥満 2 型糖尿病モデルでの血管内皮機能障害への効果とそのメカニズムを検討したものである。ルセオグリフロジンが大動脈の SOD2 mRNA 発現増加を介して、抗酸化能を増強し、酸化ストレスから血管内皮機能を保護すること、その効果にはカロリー摂取制限が必要であり、脂肪肝軽減が重要な因子になっていることを示した点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。