

最終試験の結果の要旨

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	博士 (医学)
	副査	井上 博雅	副査	大石 充
	副査	宮田 昌明	副査	横尾 英孝

主査および副査の5名は、令和5年4月18日、学位申請者 川出 茂 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。なお、審査に先立ち、学位申請論文の Figure 4 (b)の変更について報告した。学位申請論文の内容に変更がないことを確認し、了承された。

質問 1) 遺伝性肥満モデルを使用した場合は今回の食餌性肥満モデルの結果と違いが出ると考えられるか。

(回答) 食餌性肥満モデルでは SGLT2 阻害薬によりレプチン抵抗性が解除され、カロリー消費量が増え、それによる減量や内臓脂肪軽減、血糖低下が期待できるが、レプチン欠損 ob/ob マウスではレプチンを介した効果がほとんど期待できない可能性がある。

質問 2) 数ある SGLT2 阻害薬の中でルセオグリフロジンを選んだ理由は何か。

(回答) SGLT2 阻害薬では他の類薬も構造が近似しており、作用の違いは少ないと考えられる。ルセオグリフロジンは本研究と同様の食餌誘発性モデルでの検討や摂餌量に関する報告が多く投与量などを参考にしやすかったため、今回の検討でルセオグリフロジンを使用した。

質問 3) ルセオグリフロジンで SOD2 の発現が増加したとのことだが、動脈のどの細胞で起こっていると考えているのか。

(回答) 今回の検討では内皮細胞と平滑筋細胞を分けて検討できていないが、双方の細胞で増加している可能性がある。

質問 4) 脂肪酸負荷は NOS の発現に影響するか。

(回答) NOS の発現を検討できていないが、脂肪酸による NOS 発現や活性の低下が過去には報告されており、今回の検討でも NOS の活性が低下していた可能性はある。

質問 5) ブドウ糖負荷試験の結果から、HFD 群は糖尿病と耐糖能障害のどちらと考えられるのか。

(回答) ブドウ糖負荷後の血糖、空腹時血糖ともに上昇しており、糖尿病モデルと考えられる。

質問 6) ルセオグリフロジン投与による抗酸化能の亢進という結果であるが、ROS の産生系への影響はあるのか。

(回答) 遺伝子変化などは検討できていないが、血糖低下や体重減少を来たしており ROS 産生系へも効果があると考えられる。

質問 7) 今回のルセオグリフロジンの投与量はヒトで投与する濃度と同程度か。

(回答) ルセオグリフロジンの投与量はヒトで最大量 5 mg/日である。今回のマウスの体重あたりの投

最終試験の結果の要旨

(704)

与量は 5 mg/日から 7.5 mg/日程度であり、ヒトと同程度から 1.5 倍程度の投与量となっている。

質問 8) ヒトで SGLT2 阻害薬を投与すると一時的に体重が減少し、その後増加してくることがあるが、これは食事摂取量の影響と考えて良いか。

(回答) 食事摂取量の増加が原因となっている可能性がある。また、一部の報告では SGLT2 阻害薬により、蔗糖に対する嗜好が強くなるとされており、これも体重増加に影響している可能性がある。

質問 9) ヒトの場合では SGLT2 阻害薬投与により LDL コレステロールは変化がない、もしくは上昇するという報告もある。今回のマウスを使用した検討でコレステロールが下がった理由はどのように考えているか。また、non-HDL コレステロールは測定しているか。

(回答) ヒトとマウスの脂質代謝の違いが、SGLT2 阻害薬によるコレステロールに対する効果へ影響していると考えている。今回の検討では non-HDL コレステロールは測定できていない。

質問 10) ルセオグリフロジンによるカロリーロスによって筋肉量が減っている可能性はあるか。

(回答) 今回、筋肉量は検討できていないが、マウスを使用した過去の論文では SGLT2 阻害薬を使用しても筋肉量に変化していないという報告が多い。

質問 11) SGLT2 阻害薬による Nrf2 発現亢進は直接作用なのか。

(回答) 細胞を使用した検討では SGLT2 阻害薬による直接作用が認められている。また、SGLT2 阻害薬投与で Nrf2 発現を調整する遺伝子の発現増加も報告されており、間接的な効果もあると考える。

質問 12) ブドウ糖負荷試験、インスリン負荷試験での採血方法とそれによる血糖値への影響はあるか。

(回答) 採血はテールカットで行っており、痛みストレスにより血糖上昇に影響を及ぼしている可能性はある。

質問 13) 今回の検討では肝臓の脂肪量と異なり、精巣周囲脂肪はルセオグリフロジン投与で減少していないが、精巣周囲脂肪は内臓脂肪と皮下脂肪のどちらを評価しているのか。

(回答) 文献によってその評価は異なるが、皮下脂肪と評価されることが多く、今回の検討では皮下脂肪と判断した。

質問 14) BMI の基準からは肥満に当てはまらないが、NAFLD や心臓周囲の脂肪が蓄積をしている症例があるが、そのような症例にも SGLT2 阻害薬は効果を期待できるか。

(回答) 皮下脂肪と比べ内臓脂肪は分解されやすく、また、SGLT2 阻害薬はカロリーロスやグルカゴン/インスリン比の上昇による内臓脂肪減少効果が期待できるため、BMI 上肥満のない方でも効果は期待できると考えられる。

質問 15) ヒトと比較してマウスの方が酸化ストレスに弱く、SOD を使用するとヒトと比較して、データが出やすい可能性がある。今回の結果を直接ヒトに置き換えるには注意が必要と思われるが、マウスとヒトの SOD の発現の違いについて検討したか。

(回答) ご指摘いただいた点には注意したい。今回の検討では種差による SOD の発現の違いは検討していない。

質問 16) 肥満マウスではシアストレスの増加により NO 分泌が亢進することで血管内皮機能障害が起こらなかったと考察しているが、大動脈リング標本で検討しており、この考察は成り立たないのではないか。

(回答) シアストレス増加により、NOS 遺伝子の発現が増加していれば、リング標本での検討でもその遺伝子発現の効果が残り、血管拡張反応が代償される可能性があると考えられている。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。