

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 石濱 総太

論 文 題 目

LPL/AQP7/GPD2 promotes glycerol metabolism under hypoxia and prevents cardiac dysfunction during ischemia

(低酸素環境下において、LPL と AQP7 と GPD2 はグリセロール代謝を促進し、虚血時的心機能悪化を抑制する)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 菅波 孝祥

名古屋大学教授

委員 葛谷 雅文

名古屋大学教授

委員 碓氷 章彦

名古屋大学教授

指導教授 室原 豊明

別紙 1 - 2

論文審査の結果の要旨

今回、心筋虚血時におけるグリセロール代謝を、グリセロール代謝に関わる、リポプロテインリパーゼ(LPL)・アクアポリン 7(AQP7)・グリセロール-3-リン酸デハイドロゲナーゼ(GPD2)に着目し検討した。細胞実験において、グリセロール負荷は低酸素時におけるエネルギー産生を増やし、細胞生存率を改善させた。また、動物実験では、心筋梗塞後に細胞表面での LPL 発現增加を認めるとともに、LPL の心筋特異的欠損マウス・AQP7 欠損マウス・GPD2 欠損マウスの心筋梗塞モデルにおいて、対症マウスに比べ心筋梗塞後の心機能低下や梗塞領域の増加を認めた。これらのことから、グリセロール代謝が心筋梗塞に対する有望なターゲットになることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を討議した。

1. グリセロール代謝に関わるものとして本研究で検討した LPL・AQP7・GPD2 に関して、他の論文において心臓以外に与える影響の報告がある。本論文同様に心筋特異的に LPL をノックアウトして心臓での脂肪酸の分解を阻害した場合、血中トリグリセリドの濃度の有意な増加を認めることができることが報告されている。また、AQP7 の欠損においては、体重増加や血中のグルコース・インスリン・脂肪酸の濃度上昇が報告されている。GPD2 を含む NADH シャトルの欠損が起こると、膵島での ATP 産生の低下を引き起こし、インスリン分泌の低下を引き起こすことが知られている。
2. リポプロテインリパーゼは通常血管内皮細胞に輸送され、ヘパラン硫酸プロテオグリカンに付着した状態で、トリグリセリドを多く含む粒子に対して作用するが、心筋細胞表面に付着した状態であっても、脂肪酸の取り込みを促進することが他の論文で指摘されており、心筋細胞表面に存在している状態であっても、脂肪酸の分解に作用を発揮するものと思われる。
3. 本研究において、グリセロール代謝を亢進させることができることが心筋虚血時における心筋のエネルギー産生に寄与することが示唆されたことから、心筋虚血に関わる病態、具体的には、急性心筋梗塞や虚血性心筋症に伴う心不全の状態などにおいて、グリセロール代謝に着目した治療を行うことが検討されると思われる。具体的な方法としては、心筋虚血時に高浸透圧による弊害が出ない程度のグリセロールの供給を心筋組織に与えることや、本研究において用いたような PPAR α 作動薬であるフィブロート製剤を用いることが、有用な可能性があり、今後検討が必要と考えられる。

本研究は、心筋虚血時のエネルギー産生におけるグリセロール代謝の重要性に関して、新たな知見を示した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号	氏 名	石濱 総太
試験担当者	主査 菅波 孝祥 副査 ₂ 碇氷 章彦	副査 ₁ 葛谷 雅文 指導教授 室原 豊明	

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. グリセロール代謝の心臓局所以外での働きはどうか。
2. 心筋表面のリポプロテインリバーゼはトリグリセリドと接触して作用しているのか。
3. グリセロール代謝が使える臨床病態はあるか。

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、循環器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員会議の上、合格と判断した。