

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 山田 雄一郎

論 文 題 目

Atorvastatin reduces cardiac and adipose tissue inflammation
in rats with metabolic syndrome

(アトルバスタチンはメタボリックシンドロームラットにおいて、
心臓や脂肪組織炎症を減少させる)

論文審査担当者

主 査	名古屋大学教授	石川 哲也
	名古屋大学教授	長坂 徹郎
	名古屋大学教授	永田 浩三

論文審査の結果の要旨

スタチンはコレステロール生合成を強力に抑制し、心血管疾患の発症を抑制する。スタチンはまた、コレステロール低下作用とは独立して、抗炎症作用を含む多面的な効果を発揮することが知られている。しかし、これらの多面的効果の基礎にある分子メカニズムはいまだ明らかではない。本研究では、申請者らがメタボリックシンドロームの (MetS) の新規動物モデルとして確立した DahlS.Z-*Lepr^{fa}/Lepr^{fa}* (DS/obese) ラットを用いて 2 種類の用量のアトルバスタチンの心臓および内臓脂肪の病態および代謝に及ぼす影響が検討された。DS/obese ラットに生後 9 週齢より vehicle、スタチンの一種であるアトルバスタチンを低用量 (6 mg/kg) または高用量 (20 mg/kg) で連日強制経口投与し、生後 13 週齢において種々の解析を行った。

本研究における主な結果は以下の通りである。

1. 低用量および高用量のアトルバスタチンは、心筋線維化、左室拡張障害、心筋酸化ストレスおよび炎症を改善した。
2. アトルバスタチンは内臓脂肪細胞の肥大化および脂肪組織炎症を軽減した。同薬剤による血清脂質低下作用は両用量群で同等であったが、高用量群は低用量群よりも強力に脂肪細胞肥大を抑制した。
3. アトルバスタチンは内臓脂肪のペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ (PPAR γ) の遺伝子発現を抑制し、血清アディポネクチン濃度を減少させたが、インスリン抵抗性と耐糖能異常を改善した。
4. アトルバスタチンは DS/obese ラットの心臓において AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) を活性化するとともに、転写因子である核内因子カッパ B (NF- κ B) を不活性化した。
5. DS/obese ラットの内臓脂肪においてアトルバスタチンの投与により、AMPK 活性の低下は抑制され、NF- κ B 活性の低下はさらに増強した。

本研究の新知見と意義は、1) 代表的なスタチンの 1 つであるアトルバスタチンが血清アディポネクチン濃度と内臓脂肪の PPAR γ の遺伝子発現を低下させたにもかかわらず、心臓と内臓脂肪の炎症、MetS 病態および心筋傷害を改善すること、および、2) 同薬剤の心臓および内臓脂肪に対する抗炎症効果の少なくとも一部は、AMPK 活性の増加と NF- κ B 活性の低下に起因すること、を明らかにした点である。MetS 患者におけるスタチンの使用は脂質異常症の治療にとどまらず、インスリン抵抗性や心筋傷害を改善するためにも有用である可能性があり、重要な治療介入であると考えられる。尚、本研究成果は心臓病学の国際誌である International Journal of Cardiology (2016 IF:6.189) に掲載された (*Int J Cardiol.* 2017 Aug 1;240:332-338)。

以上の理由により、本研究は博士 (医療技術学) 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。