
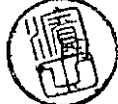






学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 537 号	氏 名	齋 藤 聖多郎
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	重 光 修	
	副査氏名	濱 田 文 彦	
	副査氏名	河 野 康 志	
<p>論文題目 Glucose fluctuations increase the incidence of atrial fibrillation in diabetic rats (糖尿病ラットにおける血糖変動は心房細動誘発性を亢進させる)</p> <p>論文掲載雑誌名 Cardiovascular Research</p> <p>論文要旨 背景：糖尿病は心房細動の独立した危険因子である。近年糖尿病における血糖値の大きな変動は、持続高血糖と比較して、より心血管合併症を高める可能性が指摘されている。糖尿病ラットにおいて、血糖変動が持続高血糖と比較してより心房細動誘発性を亢進させるかを検討した。</p> <p>方法：8 週齢の雄 Sprague-Dawley ラットにストレプトゾトシン(STZ; 60mg/kg)を単回静注し 1 型糖尿病モデルラットを作成し、糖尿病・血糖非コントロール群(U-STZ)、糖尿病・血糖コントロール群(C-STZ)、糖尿病・血糖変動群(STZ-GF)の 3 群に分けた。C-STZ 群では時効型インスリン 20 単位/kg を 1 日 2 回投与し、血糖値を 100-200mg/dl で維持した。STZ-GF 群では 24 時間の絶食を与え血糖 100mg/dl 以下への誘導を目標とし、不十分な場合は速効型インスリン 0.5 単位/kg を追加投与した。その後 24 時間の自由摂食により血糖値を上昇させ、これを週 3 回、3 週間継続した。3 週後に Langendorff 灌流心にて心房細動誘発性を検討した。</p> <p>結果：U-STZ 群は C-STZ 群よりも心房細動誘発性が亢進しており、STZ-GF 群は前 2 群よりさらに高い心房細動誘発性を示した。心筋の Masson trichrome 染色による組織学的評価および collagen type 1, collagen type 3, α-smooth muscle actin の発現の検討から、心筋線維化は C-STZ 群に比べ U-STZ 群で高値であり、STZ-GF 群で最も亢進していた。また、STZ-GF 群で最も亢進していた。また、STZ-GF 群の心筋において、酸化ストレスマーカーである malondialdehyde や生体内抗酸化物質である thioredoxin の内因性阻害物質である Txnip の発現が亢進していた。さらに STZ-GF 群の心筋において caspase-3 の発現および TUNEL 陽性細胞は他の 2 群に比し有意に増加していた。</p> <p>結論：血糖変動は持続高血糖に比して心房細動誘発性を亢進させた。このメカニズムとして酸化ストレスの増加が心筋線維化およびアポトーシスの促進に関与している可能性を示した。</p> <p>本研究は、学術上のみならず、臨床上においても意義のあるものと考えられ、審査委員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

最終試験
の結果の要旨
学力の確認

審査区分 課・論	第537号	氏名	齋藤 聖多郎
審査委員会委員	主査氏名	重光 修	
	副査氏名	濱田 文彦	
	副査氏名	河野 康志	
<p>学位審査申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. STZ-GF群は、絶食を24時間追加して低血糖としているが、インスリン投与量を増加して低血糖にすれば栄養状態などに影響を与えず、また臨床に近いモデルになるのではないか？ 2. DM患者では冠動脈疾患を起こす印象があるが、AFの発症頻度はどうか？ 3. STZ-GF群における最も低血糖になっている時点でのラットの状態は、低血糖ショックと思われるような高度の低血糖の状態になってはいないか？ 4. 今回の実験では、ラットを用いて決まった時間の中で活性酸素を誘導する酵素発現とアポトーシスや線維化をみているが、glucose fluctuationによるAF発症において、活性酸素を誘導する酵素発現とアポトーシスや線維化の時間的経過はどのようになっているのか？ 5. Table 1においてSTZ-GFの体重は、他の群と比し有意に少ないが、心エコーのパラメーターはBMIなどで補正して比較した方がよいのではないか？ 6. Table 2において、U-STZとSTZ-GFの間でHbA1cに有意差がなかったのはなぜか？ 7. 酸化ストレスマーカーをはじめとする様々な因子について、実験群間の量的な違いを主にWestern blotting法を用いることによって評価しているが、これには特別な理由があるのか？Western blotting法以外の、より定量性の高い評価法を用いることは考えなかったのか？ 8. 血糖値の変動が脂質代謝系に特に大きく影響しているメカニズムは何か (Table 2)？ 9. 血糖値の変動による心筋のアポトーシス誘導には、実験群間で大きな差が認められないように見えるが、これをどのように解釈するか (Fig. 4)？ 10. 血糖値の変動による心臓への影響は、心臓に特異的に認められるのか？他の臓器への影響について検討したか？ 11. リン酸化型 RyR2 など、修飾された蛋白質量の変化を評価するためには、非修飾型を含めた蛋白質全体の量を併せて示す必要があるのではないか？ (Fig. 8)？ 12. Fig 5では、TNF-α mRNAの増加がみられるが、それに引き続く作用は何を考えているか？どのような細胞の浸潤が観察できたか？たとえば白血球系の炎症細胞等についてはどうか？glucose fluctuationによる作用と考えた場合、どのような機序を考えているのか？ 13. 血管内皮細胞や刺激伝導系は何か変化は起こすのか？線維化などはどうか？ <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって、審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学 位 論 文 要 旨

氏名 齋藤 聖多郎

論 文 題 目

Glucose fluctuations increase the incidence of atrial fibrillation in diabetic rats

(糖尿病ラットにおける血糖変動は心房細動誘発性を亢進させる)

要 旨

背景：糖尿病は心房細動の独立した危険因子である。近年糖尿病における血糖値の大きな変動は、持続高血糖と比較して、より心血管合併症を高める可能性が指摘されている。

目的：糖尿病ラットにおいて、血糖変動が持続高血糖と比較して、より心房細動誘発性を亢進させるか検討する。

方法：8週齢の雄 Sprague-Dawley ラットにストレプトゾトシン(STZ; 60mg/kg)を単回静注し1型糖尿病モデルラットを作成し、糖尿病-血糖非コントロール群(U-STZ)、糖尿病-血糖コントロール群(C-STZ)、糖尿病-血糖変動群(STZ-GF)の3群に分けた。C-STZ群では、持効型インスリン 20 単位/kg を1日2回投与し、血糖値を 100-200mg/dl で維持した。STZ-GF群では、24時間の絶食を与え血糖 100mg/dl 以下への誘導を目標とし、不十分の場合は速効型インスリン 0.5 単位/kg を追加投与した。その後24時間の自由摂食により血糖値を上昇させ、これを週3回、3週間継続した。3週間後に Langendorff 灌流心にて心房細動の誘発性を検討した。

結果：U-STZ 群は C-STZ 群よりも心房細動誘発性が亢進しており、STZ-GF 群は前 2 群よりさらに高い心房細動誘発性を示した。心筋の Masson trichrome 染色による組織学的評価および collagen type 1、collagen type 3、 α -smooth muscle actin の発現の検討から、心筋線維化は C-STZ 群に比べ U-STZ 群で高度であり、STZ-GF 群で最も亢進していた。また、STZ-GF 群の心筋において、酸化ストレスマーカーである malondialdehyde や、生体内抗酸化物質である thioredoxin の内因性阻害物質である Txnip の発現が亢進していた。さらに、STZ-GF 群の心筋において caspase-3 の発現がより亢進しており、TUNEL 陽性細胞が増加していた。

結論：血糖変動は持続高血糖に比してより心房細動誘発性を亢進させた。このメカニズムとして酸化ストレスの増加が心筋線維化およびアポトーシスの促進に関与している可能性が示唆された。