

氏名	酒谷 優佳
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第5855号
学位授与の日付	平成30年12月27日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Pioglitazone Prevents the Endothelial Dysfunction Induced by Ischemia and Reperfusion in Healthy Subjects (ピオグリタゾンによる虚血再灌流によって引き起こされる血管内皮機能障害を改善する)
論文審査委員	教授 笠原真悟 教授 成瀬恵治 教授 大月審一

学位論文内容の要旨

背景: PPAR γ アゴニストであるピオグリタゾン(PIO)は虚血再灌流(IR)後の心筋傷害を軽減することが動物実験で示されているが、ヒトにおける検討は十分ではない。本研究では、ヒトにおいてPIOがIR後の血管内皮機能障害を抑制できるかを検討した。

方法: オープンラベルのクロスオーバー法にて20人の健康人を対象に検討を行った。血管内皮機能は上腕での血流依存性血管拡張(Flow mediated dilation, FMD)によって測定した。PIO群(30mg/日を1週間内服)と対照群に分け、IR(前腕駆血[15分間]+解放[15分間])の前後でのFMDを測定した。

また、PIOとシクロオキシゲナーゼ2(COX2)阻害剤を同時に内服した群でも同様のFMD測定を行った。さらに、PIO内服による血清マーカーの変化も検討した。

結果: 対照群ではIRによってFMDは低下したが(前 10.2% \pm 2.6%、後 3.5% \pm 1.9%)、PIOによってその低下は有意に抑制された(前 9.7% \pm 2.5%、後 8.8% \pm 2.9%)。また、COX2阻害剤を同時に内服しても、PIOのIR抑制効果は影響を受けず、PIOの作用はCOX2非依存性と考えられた。血清マーカーでは、PIOは抗酸化物質である extracellular superoxide dismutase の濃度を有意に増加させた。

結語: PIOは、ヒトにおいてIRによる血管内皮機能障害を抑制した。

論文審査結果の要旨

研究の背景と目的: ピオグリタゾン(PIO)は虚血再灌流(IR)後の心筋症が軽減することが知られているが、ヒトにおける検討は十分になされていない。本研究は、ヒトにおいてPIOがIR後の血管内皮機能障害を抑制するかどうかを検討した論文である。

予備審査における疑問点や問題点: オープンラベルのクロスオーバー法にて20人の健康者を対象に検討を行ったということであったが、この健康者の背景が不明確であり、特に喫煙歴は本研究の結果に対する重要な因子となる。今回の研究では喫煙歴、糖尿病歴、高血圧歴共に認めないということであったが、ここも記載すべきとの議論があった。

また、血流依存性血管拡張(FMD)は血管内皮機能を測定する方法であり、血管内皮障害の有無を厳密には直接見ているものではない。したがって、論文内での dysfunction と injury の使い分けを十分考慮することが重要である。以上の変更点はあるものの、PIOは虚血再灌流における内皮機能障害を抑制することを突き止めた本研究は、斬新なアイデアに基づく注目すべき研究であり、価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。