

医研 278


(別紙様式第3号)

## 論 文 要 旨

論 文 題 目

Vascular lipotoxicity: endothelial dysfunction via fatty acid-induced reactive oxygen species overproduction in obese Zucker diabetic fatty rats

(血管脂肪毒性：脂肪酸は活性酸素種過剰産生を介して血管内皮機能を障害する)

氏名 知念 一郎 







(別紙様式第 7 号)

## 論文審査結果の要旨

報告番号	* <u>課程博</u> 論文博	第 号	氏名	知念 一 朗
論文審査委員	審査日	平成 18 年 12 月 15 日		
	主査教授	安 仁 彦 洋 子		印
	副査教授	山 本 秀 幸		印
	副査教授	太 田 孝 男		印
( 論 文 題 目 )				
<p>Vascular lipotoxicity: endothelial dysfunction via fatty acid-induced reactive oxygen species overproduction in obese Zucker diabetic fatty rats</p>				
(論文審査結果の要旨)				
<p>上記の論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準等につき慎重かつ公正に検討し、以下のような審査結果を得た。</p>				
<p>1. 研究の背景と目的</p>				
<p>内臓肥満症ではインスリン抵抗性があり遊離脂肪酸(free fatty acid: FFA)の増加が見られる。FFAはインスリン分泌障害とインスリン作用障害を引き起こし、糖・脂質代謝異常を起こす。インスリン抵抗性/内臓肥満症では血管内皮機能が障害されているが、その機序は不明である。本研究ではインスリン抵抗性/内臓肥満症における血管内皮機能障害の機序を明らかにする。</p>				
<p>2. 研究内容</p>				
<p>実験1: 雄性 ZDF ラットおよび同腹子の野生型ラットに pitavastatin, apocynin, vehicle を 7 週齢から 2 週間投与した。投与の前後で、血液、尿検体を採取し代謝系マーカー、酸化ストレスマーカー(plasma TBARS および尿中 8-epi-PGF<sub>2</sub>α 値)を測定した。大動脈標本にて、endothelial nitric-oxide synthase (eNOS)、p47phox 蛋白の発現量とリン酸化蛋白量(Western blot 法)を測定した。また、大動脈の活性酸素種(reactive oxygen species: ROS)量を定量した。大動脈のリング標本で</p>				

acetylcholine、sodium nitroprusside による血管拡張反応を測定した。9 週齢 ZDF ラットは野生型と比較し平均体重、血漿 glucose、insulin、FFA、triglyceride が高値だった。pitavastatin 投与群の total cholesterol、HDL-cholesterol、triglycerides、FFA は変化しなかった。Plasma TBARS および尿中 8-epi-PGF<sub>2</sub>α 値は 9 週齢 ZDF ラットで増加し pitavastatin 投与で改善しなかった。大動脈のアセチルコリンによる血管拡張反応は 9 週齢 vehicle 投与 ZDF ラットで低下し、pitavastatin および apocynin 投与 ZDF ラットで改善した。Vehicle 投与 ZDF ラットの大動脈 p47phox 活性は野生型より高く、pitavastatin 投与群で減少した。大動脈 eNOS 活性は各群で差がなかった。血管 ROS 濃度は ZDF ラットで増加し pitavastatin 投与で減少した。

実験 2：ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (human umbilical vein endothelial cell: HUVEC) に palmitate、vehicle、pitavastatin、diphenyleneiodium (DPI)、N-acetyl-L-cysteine (NAC) を投与し、ROS 産生量を蛍光プローブ法で測定し、NADPH oxidase サブユニットの mRNA 発現量を real-time PCR で測定した。palmitate は HUVEC の ROS 産生を用量および時間依存性に増加させた。palmitate による ROS 産生は pitavastatin および NAC で抑制され、DPI で部分的に抑制された。palmitate 投与で HUVEC の NADPH oxidase の各サブユニット mRNA 発現が増加した。pitavastatin 投与によって p22phox、p40phox、p47phox mRNA 発現が抑制された。p67phox と gp91phox 発現は抑制されなかった。

結論：ZDF ラットでは血管内皮機能障害が認められ、NADPH oxidase 活性増加、ROS 産生増加がみられた。pitavastatin および apocynin は NADPH oxidase 活性を抑制し、ROS 産生を減少させ血管内皮機能障害を改善した。FFA は NADPH oxidase サブユニット発現増加と ROS 産生をおこした。モデル ZDF ラットにおける血管内皮機能障害の機序として FFA による NADPH oxidase を介する ROS 産生亢進が関与していることが示唆された。

### 3. 研究成果の意義と学術的水準

FFA による血管内皮機能障害の機序として、FFA による NADPH oxidase 活性化を介した ROS 産生増加について検討する視点は独創性に富むものである。

本研究は、スタチンによる血管内皮機能障害改善の機序解明に一端を開き、国際的にも高く評価されるものであると判断される。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4 とし縦にして左横書きとすること。
  - 2 要旨は 800 字～1200 字以内にまとめること。
  - 3 \*印は記入しないこと。