

審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	甲 第 1250 号	氏名	副島 恵理
審 査 担 当 者	主 査 福 井 義 弘 (印) 副主査 鷹 野 誠 (印) 副主査 齊 木 圭 (印)		
主論文題目： Protective effect of 3-hydroxybutyrate against endoplasmic reticulum stress-associated vascular endothelial cell damage induced by low glucose exposure (低グルコースによりもたらされた小胞体ストレス関連血管内皮細胞障害に対する 3-ヒドロキシ酪酸の保護的効果)			

審査結果の要旨 (意見)

本研究はケトン体の心血管保護メカニズムの一端を明らかにしたものである。HUVEC を低血糖状態にし、ケトン体が eNOS 発現や ER ストレスマーカーを改善したことを示したが、この実験系では、血糖換算で 10mg/dL レベルを 24-48 時間と、in vivo ではほぼあり得ない厳しい低血糖状態にした点、実際に低血糖発作患者で認められるケトン体濃度より高濃度でその有効性が認められている点など、いくつかの limitation がある。それらを踏まえ、さらに実験を追加するとすれば、極めて厳しい低血糖状態の細胞内 ATP を測定するべきであり、また血糖変動モデルも検討し、細胞内酸化ストレスも検討するべきであったと思われる。低血糖状態の細胞内では 3-HB が低下しており、酸化ストレスなどを介して細胞障害が惹起されている可能性があり、細胞外からのケトン体投与が細胞機能を改善していると思われることから治療介入の可能性もある。一方、尿細管細胞は SGLT2 阻害薬を使用すると低血糖状態となるものの、腎保護作用があることから、血管内皮とは異なる可能性がある。これらを踏まえ、今後、in vivo やヒトでの検討など、さらなる検討が必要である。

論文要旨

重症低血糖が血管合併症を加速するメカニズムの一つとして、血管内皮細胞機能不全や小胞体ストレス (ER ストレス) 増加が関与するという仮説を培養細胞を用いて検証した。さらにグルコース欠乏に伴うこれらの内皮細胞の障害に対するケトン体の保護的作用の有無を検証した。

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を 0.56 または 5.6mmol/L のグルコース濃度で、また 0.56mmol/L 培養細胞には 3-hydroxybutyrate (3-HB) を 1, 4, 10mmol/L の終濃度となるように同時添加して 24~48 時間培養した。

低グルコース濃度による培養により、HUVEC の viability は有意に低下したが、4~10mmol/L の 3-HB の同時添加により生存細胞の有意の増加を認めた。また低グルコース培養により caspase-3/7、caspase-8 の活性化が認められたが、3-HB の添加により活性化は有意に抑制された。また eNOS 発現量の有意の減少や ER ストレスマーカー発現量の有意の増加を認めたが、3-HB の添加によりそれぞれ改善を認めた。

低血糖に伴う心血管イベント増加のメカニズムとして、従来より報告されている交感神経活動の亢進に伴う血中カテコラミン濃度の上昇以外に、低血糖に伴う内皮細胞機能不全や ER ストレスの増加が関与する可能性が新たに示された。さらに 3-OH が低血糖に伴う血管内皮細胞障害に対して有益に作用する可能性が示唆された。