

Low-dose sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor ameliorates ischemic brain injury in mice through pericyte protection without glucose-lowering effects

高島, 正光

<https://hdl.handle.net/2324/6787486>

出版情報 : 九州大学, 2022, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

(別紙様式2)

氏名	高島 正光
論文名	Low-dose sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor ameliorates ischemic brain injury in mice through pericyte protection without glucose-lowering effects
論文調査委員	主査 九州大学 教授 小川 佳宏 副査 九州大学 教授 久場 敬司 副査 九州大学 教授 吉本 幸司

論文審査の結果の要旨

糖尿病治療薬であるナトリウム・グルコース共輸送体sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬は血糖降下作用以外にも心腎保護作用があることから注目されている。しかしながら、虚血性脳卒中における有用性については依然として議論がなされている。申請者らは非糖尿病マウスに対して中大脳動脈永久閉塞 (pMCAO) モデルを作製し、選択的SGLT2阻害薬であるルセオグリフロジンの急性期脳梗塞に対する効果を検討した。低用量ルセオグリフロジンの前投与により、pMCAO後の梗塞体積、血液脳関門の破綻、運動機能障害が有意に抑制された。SGLT2は脳ペリサイトによく発現しており、梗塞周囲および梗塞巣内で発現が上昇した。ルセオグリフロジン前投与は梗塞巣におけるペリサイト喪失を抑制した。培養ペリサイトにおいてルセオグリフロジンはAMP-activated protein kinase α を活性化し、ミトコンドリア転写因子Aの発現とミトコンドリア数を増加させ、酸素-糖欠乏負荷に対する耐性を呈した。以上により、脳梗塞発症前にSGLT2を阻害すると、糖低下作用とは別に脳ペリサイトの虚血耐性を誘導し、脳梗塞による傷害を軽減することが示唆された。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は1名であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。