

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	高 聖 淵
論文審査担当者 主 査 内科学 家 田 真 樹 衛生学公衆衛生学 岡 村 智 教 精神神経科学 内 田 裕 之 外科学 志 水 秀 行 学力確認担当者： 審査委員長：岡村 智教 試問日：2025年 1月29日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Social Bonds Retain Oxytocin-Mediated Brain-Liver Axis to Retard Atherosclerosis (社会的絆はオキシトシンを介した脳肝関連維持により動脈硬化進行を抑制する)				
社会的孤独は約半世紀前より虚血性心血管疾患のリスクと示されてきたが、その機序は未解明であった。本研究では、社会的孤独ストレスは視床下部由来のオキシトシンを減少させ、肝細胞による胆汁酸生成を介したコレステロール排泄の低下、リポタンパクリパーゼの抑制による脂質異常の進行を来し、動脈硬化を促進させる事が明らかとなった。 審査では、社会的孤独ストレス負荷を与えたマウスの12週齢はヒトではどの年齢層に該当するか問われ、性成熟してから暫く経過した30代前後であろうと回答された。他のsocial defeat stressと社会的孤独ストレスの表現型の相違点について問われ、前者では動物モデルにおいて脂質代謝異常や動脈硬化促進が示されているものの、通説の交感神経系、視床下部-下垂体-副腎皮質系、炎症の賦活化が高い再現性でもって示されていることが相違点であると回答された。通説を支持する類似した先行研究は存在するものの、その実験では飼育環境のストレスや注射等による実験ストレスも存在し、これらの影響も加味されて異なる表現型となったとも回答された。続いて、審査ではオキシトシンの経口投与による一般的に想定されるものと異なる表現型の変化にいて考察を問われた。本来動脈硬化進行しているほうは血圧が上昇するはずであるがそうならない理由については、オキシトシン投与群においては血管内皮や平滑筋細胞にも昇圧に寄与するバソプレシン受容体、オキシトシン受容体の存在が血圧の差を打ち消している可能性がある」と回答された。そしてオキシトシンの血中半減期が数分程度でこれほどの表現型の変化が出てくる理由については、マウスの飲水が頻繁であること、短い半減期でも生理学的な作用は30分程度持続する可能性が過去に報告されていることから想定以上の表現型がでているだろうと回答されたが、詳細な検証が必要な課題の一つとされた。また、類似の先行研究では血中コレステロール値と関係なく脂肪組織の炎症の賦活化が動脈硬化促進の原因として示唆された点については、先行研究のマウスの血中コレステロール値は本研究の半分程度で使用マウスのバックグラウンドや飼育環境の違いが背景に存在していること、脂肪組織の炎症がex-vivoの実験にとどまっていることから異なる実験系が表現型の違いに寄与していると回答された。臨床インパクト、応用性とその課題について問われ、社会的な孤独に対する対策が一次予防の観点で重要であるメッセージが発信され、またオキシトシンが新たな脂質異常症の治療薬として期待されつつも、半減期の延長や想定される過度な食欲減退や性腺、血圧への影響から肝臓特異的なデリバリー開発が課題となると回答された。 以上、本研究は社会的孤独ストレスが動脈硬化促進に至るまでの分子機序を新たなオキシトシンの生理作用と脳肝関連の存在と共に初めて示した点において有意義な研究であると評価された。				