



Title	An Interaction between GLP-1 and Adenosine Contributes to Cardioprotection of A Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor from Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury
Author(s)	伊原, まどか
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/53896">https://hdl.handle.net/11094/53896</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨  
Synopsis of Thesis

氏名 Name	伊原まどか
論文題名 Title	An Interaction between GLP-1 and Adenosine Contributes to Cardioprotection of A Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor from Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury (Dpp4阻害薬であるアログリブチンのアデノシンを介する梗塞縮小効果について)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>生体内に広く分布し発現するDpp4は、プロテアーゼとして、代表的なインクレチニンであるGLP-1やGIPを不活性化させる役割が広く知られている。そのdpp4を阻害するdpp4阻害薬はインクレチニンの不活性化を阻害し、インスリン分泌を促進するため、糖尿病の治療薬として広く使用されているが、血糖コントロールとは別に心保護作用など多面的効果が報告されている。我々はまず、そのdpp4阻害薬が虚血再灌流障害における心保護作用を発揮するということを仮説とし、ヒトに近い大型動物である犬を用いて検討した。またdpp4はプロテアーゼとしての役割以外にbinding proteinとしての働きがある。今回その結合する蛋白の中でアデノシンデアミナーゼとの結合に注目した。アデノシンデアミナーゼは、プレコンディショニングというもっとも強力な心保護作用を発揮する現象の主要因子であるアデノシンを代謝する。そこで次に我々は、dpp4と結合するADA活性にdpp4阻害薬が直接影響することで心保護作用のメカニズムにおいてアデノシンが関与しているということを仮説とし検討した。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>まず犬をコントロール群、dpp4阻害薬であるアログリブチン内服群、アログリブチン内服+8SPT投与群、8SPT単独投与群に分類、アログリブチンを4日間連続投与した。4日目の食後に末梢静脈でGLP-1、アデノシン濃度、ADA活性を測定、その後開胸下冠動脈を閉塞し、90分虚血6時間再灌流を行った。リスクエリアに対する梗塞サイズはコントロール群で43.1%、アログリブチン内服群で17.1%まで縮小、アログリブチン内服+8SPT追加投与で51.2%とアログリブチンの梗塞縮小効果を打ち消した。またアログリブチン内服群はコントロール群と比較し、GLP-1濃度の上昇を認めたが、アデノシン濃度、ADA活性、虚血再灌流直後のアデノシン濃度差においても差異を認めず、心筋組織におけるアデノシン受容体発現も変化を認めなかった。このようにdpp4阻害薬が虚血再灌流障害において心保護作用を発揮するという仮説は成立したもの、その心保護作用がアデノシン産生や心筋におけるアデノシン受容体の発現を上昇させることに寄与するという仮説が成立しなかったので、我々はアデノシン受容体の下流がGLP-1受容体の下流と相互作用し心保護作用に影響しているのではないかという仮説を新たに立て検証した。dpp4阻害薬の心保護作用は主にGLP-1上昇によることが広く知られている。そのGLP-1による心保護作用はrisk pathwayとよばれる生存力スケードをターゲットとして検証されているので、我々はまずその候補タンパクを90分虚血1時間再灌流後の心筋で検証した。Erk1/2についてはアログリブチン内服により活性化を認めず8SPT追加投与によってもその影響は変化しなかった一方、PI3K-Akt経路におけるAkt, GSK3<math>\beta</math>のリン酸化はアログリブチン内服群において上昇し8SPT追加投与にて影響しなかった。一方CREBに関してはアログリブチン内服により強くリン酸化されており、8SPT追加投与でのリン酸化は打ち消されている。すなわちアデノシン受容体下流がGLP-1シグナルに作用していることが示唆された。虚血におけるpreconditioningはアデノシン受容体の活性化によりその主要因子であるPKCがリン酸化されるが、虚血再灌流心筋においてPKCリン酸化を検証した所やはりコントロール群、内服群においてPKCはリン酸化し、8SPT投与群でリン酸化は抑制された。すなわち虚血によりリン酸化しその効果が8SPTにより打ち消されることが示された。ここでアログリブチン内服によるCREBリン酸化がアデノシン受容体ブロッカーの8SPT投与により打ち消されることに関して、PKCシグナルからPKAシグナルへの相互作用が報告されていることからGLP-1によって活性化されたPKAシグナルがアデノシン受容体拮抗薬によってPKCシグナルを介して抑制されたためにCREBリン酸化が8SPT投与により抑制されたと考えた。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>アログリブチン内服によるGLP-1上昇はvivoにおいて心筋梗塞サイズを軽減させた。アログリブチンはADA活性にもアデノシン濃度にも影響しなかったが、アログリブチン内服による心保護作用にアデノシン受容体-CREBリン酸化は必要であった。すなわちGLP-1、アデノシンの相互作用を利用することが心筋梗塞、心不全における治療において有益であると考えられる。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		伊原、まさかへ
論文審査担当者	(職)	氏名
	主　　査　　大阪大学教授	立川直樹
	副　　査　　大阪大学教授	高島成二
副　　査　　大阪大学教授	澤芳樹	

## 論文審査の結果の要旨

Dpp4 阻害薬による心臓保護作用が報告されているが、大動物での効果と心筋保護作用のメカニズムは不明であった。Dpp4によるGLP-1 の切断を抑制することによるGLP-1 による作用とDpp4 とアデノシンデアミナーゼ(ADA)結合への影響によるアデノシン(A) の作用について検討した。イヌ心臓虚血再灌流障害に対して、Dpp4 阻害による心筋保護を証明した。この保護作用は、アポトーシスの抑制も一つの効果であった。A受容体阻害薬により心保護効果が喪失したことから、Aシグナルの活性化が考えられたが、Dpp4 阻害はADA 活性には影響しなかった。一方、予想通り血中GLP-1 濃度は増加していた。この結果から、Dpp4阻害がGLP-1 シグナルの活性化と一部Aシグナルの活性による抗アポトーシス作用が心保護作用に重要であることを示した。以上の研究成果は学位授与に値すると判断した。