The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Dipeptidy1-Peptidase IV Inhibition Improves Pathophysiology of Heart Failure and Increases Survival Rate in Pressure-Overload Mice
Author(s)	高橋, 彩子
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59692
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【85】

氏　　名	高　橋　彩　子（たかはし あやこ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学位記番号	第　２５９１１　号
学位授与年月日	平成25年３月25日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学位論文名	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibition Improves Pathophysiology of Heart Failure and Increases Survival Rate in Pressure-Overload Mice （マウス圧負荷モデルにおいてジペプチチルペプチダーゼⅣを阻害することで心不全の病態が改善し、生存率が向上する。）
論文審査委員	（主査） 教　授　望月　直樹 （副査） 教　授　楽木　宏実　　教　授　下村　伊一郎

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

糖尿病治療ではインクレチンと呼ばれる消化管から分泌されるホルモンが注目されている。このうち小腸、大腸から分泌されるglucagon-like peptide-1 (GLP-1)は心保護効果を有することが複数報告されている。GLP-1は速やかに2番目のアミノ基をdipeptidyl-peptidase IV(DPP-IV)により分解されるため、分解を抑制するdipeptidyl-peptidase IV(DPP-IV)阻害剤が上糖尿病治療薬として上市されている。心不全では耐糖能異常との関連について検討がなされている。高血糖は酸化ストレスなどを介して心不全を惹起することが知られているが、一方我々は心不全では耐糖能異常をきたすことについての検討を行っている。我々はDPP-IV阻害剤がマウス心不全モデルの病態を改善するか、また生存率を改善するかどうかについて検討した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

8週齢雄C57BL6マウスを用い、大動脈縮窄術を施行した。圧負荷心不全モデル群、また偽手術群を作成し、各々をDPP-IV阻害剤であるvildagliptinとplaceboを投与する亜群に分け、4週間投薬下で観察した。投与4週間目に糖負荷試験を施行したところ、心不全マウス群では耐糖能異常を認めたがvildagliptin投与群では有意に改善された。ついで血漿GLP-1濃度測定について検討した。まず血液採取条件について検討したところ、12時間絶食ののち食後30分-1時間での採取血液が最もGLP-1の変化が明らかであることが判明した。同条件下で血漿GLP-1濃度を測定したところ、偽手術群に比べ心不全マウス群では低下するも、vildagliptin投与にて偽手術群のvildagliptin投与群と同程度まで改善した。投与4週間で血圧測定を施行したが、vildagliptin投与による変化は認められなかった。心エコー図検査を施行したところ心不全群で左室拡大、また収縮能の低下を認めたがvildagliptin投与で改善を認めた。採取した心筋に対しTdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling(TUNEL)染色やCaspase 3に対するWestern blottingを施行したところ、不全心筋のアポトーシスを認めたが、これらはvildagliptinで改善した。また不全心筋の線維化はSmad2/3-TGF-β経路を介していることをmRNAレベル、またWestern blottingによる蛋白レベルでも明らかになった。更に病理組織学的に不全心における線維化も認められたが、これらの線維化やcollagen沈着はいずれもvildagliptin投与で改善した。これらのアポトーシスや線維化の改善効果により最終的に生存率の改善(心不全モデルvildagliptinなし41.5%、vildagliptinあり67.5%、p<0.05%)を得られた。

〔総　括(Conclusion)〕

耐糖能異常を認めない動物モデルであるC57BL6でも圧負荷心不全を作成することにより、耐糖能異常や血漿GLP-1濃度の低下をきたし、いずれもVildagliptinによって改善した。また心不全で惹起された心筋アポトーシス、心筋線維化がvildagliptin投与で改善され、左室収縮能、そして最終的には生存率が改善された。DPP-IV阻害剤は心不全病態、また生存率を改善させており、メカニズムとして血糖改善、GLP-1の効果、apoptosisや線維化が関与すると考えらえた。DPP-IV阻害剤は低血糖を来し難い薬剤として臨床応用されており、将来ヒトにおいても心不全を有する有用である可能性が示唆される結果であった。

論文審査の結果の要旨

消化管から分泌されるglucagon-like peptide-1 (GLP-1)は血糖降下作用をもつが、dipeptidyl-peptidase IV(DPP-IV)により2番目のアミノ基が速やかに分解され失活するため、DPP-IV阻害薬は糖尿病治療薬として上市されている。GLP-1は心保護作用を有することが報告されており、DPP-IV阻害薬であるvildagliptinの効果をマウス圧負荷心モデルで検討した。血漿GLP-1濃度は圧負荷心マウス群では低下していたがvildagliptinを投与した圧負荷心マウス群では、vildagliptinを投与した偽手術群と同程度まで改善した。vildagliptinにより圧負荷心マウスの耐糖能異常、心筋アポトーシス、心筋線維化が改善された。また左室内腔拡大、収縮能低下が改善し、最終的には生存率が改善(圧負荷心モデルvildagliptinなし41.5%、vildagliptinあり67.5%、$p<0.05$)された。本論文はDPP-IV阻害剤の新たな作用として、糖尿病改善効果に加えて心機能改善効果を有することを明らかにした。更に圧負荷心マウスの予後改善を示しており、今後臨床において心不全患者における糖尿病治療の選択時に、DPP-IV阻害剤の有用性を検討することが期待される結果であるため、本論文は博士（医学）の学位授与に値する。