

Title	A dipeptidyl peptidase-IV inhibitor improves diastolic dysfunction in Dahl salt-sensitive rats
Author(s)	中島, 友里
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/76468
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="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">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/>

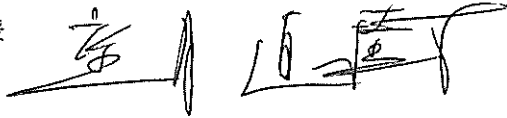
The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	中島 友里
論文題名 Title	A dipeptidyl peptidase-IV inhibitor improves diastolic dysfunction in Dahl salt-sensitive rats (DPP-IV阻害薬は食塩感受性Dahlラットの左室拡張能を改善する)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕	
左室拡張能の保たれた心不全 (HFpEF) は心不全患者の約50%を占めるが、未だ確立された治療法がない。Dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) 阻害薬は糖尿病の改善効果だけでなく、左室収縮能の低下した心不全モデルにおいて心筋の炎症や線維化、アポトーシスを抑制する効果も示されている。こうした効果は非糖尿病モデルにおいてもみられており、DPP-IV阻害薬の血糖改善効果とは独立して生じる心保護効果と考えられている。一方で、HFpEFにおけるDPP-IV阻害薬の心臓への効果については明らかになっていない。そこで本研究は、Dahl食塩感受性ラットのHFpEFモデルを用い、DPP-IV阻害薬Vildagliptinが心臓へ及ぼす影響について検証することを目的とした。	
〔方 法(Methods)〕	
Dahl食塩感受性ラットに対し、生後6.5週より高食塩食(High salt diet, HSD: 8% NaCl)あるいは低食塩食(Low salt diet, LSD: 0.3% NaCl)を与えた。11週齢よりVildagliptin (10mg/kg/day, 経口投与)群とVehicle群に分け、20週齢で評価を行った。	
〔結 果(Results)〕	
HSD群ではLSD群と比して有意な収縮期血圧の上昇、心拍数の上昇、心臓および肺重量の増加を認めた。心エコーでは左室拡張末期径(LVd)、左室収縮末期径(LVs)、左室内径短縮率(%FS)に明らかな差を認めなかったものの、左室後壁厚(LVPW)はHSD群において有意な増加が見られた。また、心臓カテーテル検査で測定した左室拡張末期圧(LVEDP)はHSD群で有意な上昇を認めた。以上より、HSD群において左室肥大、肺うっ血を伴うHFpEFモデルが作成されたと判断した。このHFpEFモデルにVildagliptinを投与すると、血中DPP-IV活性は有意に低下し、血中GLP-1およびインスリン濃度は有意に上昇した。経口ブドウ糖負荷試験およびHbA1cの値からは血糖値への明らかな影響は認められなかった。また、血圧、心拍数、心肺重量、LVd、LVs、%FS、LVPWにも有意な変化はなく、Vildagliptinは左室肥大や左室収縮能には明らかな影響を及ぼさなかった。一方、心臓カテーテル検査では、左室弛緩障害の指標である$-dp/dt$には有意な変化はなかったものの、左室スティフネスの指標であるLV distensibility indexはHFpEFモデルに対するVildagliptin投与で有意な改善を認め、さらにはLVEDPの有意な低下を認めた。また、HFpEFモデルへのVildagliptin投与で心臓における$Nppa$および$Nppb$の発現が有意に低下した。以上より、VildagliptinはHFpEFモデルにおける左室拡張不全を改善させたと考えられた。 続いて我々は、その機序について検証する実験を行った。左室心筋組織のSirius red染色標本では、HFpEFモデルへのVildagliptin投与によって左室間質の線維化が有意に抑制され、さらに心臓における線維化関連遺伝子(<i>Tgfb</i>, <i>Ctgf</i>, <i>Colla1</i>, <i>Colla2</i>)の有意な発現低下が見られた。また、腎機能の評価ではHFpEFモデルへのVildagliptin投与によって尿中アルブミン排泄量は有意に低下し、クレアチニン・クリアランスは有意な改善を認め、血中レニン・アルドステロン濃度は有意に低下した。また、HFpEFモデルへのVildagliptin投与によって心臓におけるeNOSの発現が有意に増加した。VildagliptinはHFpEFモデルにおいて、腎保護効果を介してレニン・アルドステロン系を抑制し、左室間質の線維化を抑制したと考えられた。また、心臓でのNO産生増加も左室間質の線維化抑制効果に寄与したことが示唆された。これらのメカニズムによって左室スティフネスの改善が得られ、左室拡張不全の改善が得られたものと考えられた。	
〔総 括(Conclusion)〕	
DPP-IV阻害薬Vildagliptinは、食塩感受性ラットの心臓に保護的に作用し、左室拡張不全を改善させた。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 中島 友里		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学招へい教授 
	副 査	大阪大学教授 高 島 成 二
	副 査	大阪大学教授 坂 田 泰 史

論文審査の結果の要旨

本論文は、拡張能の保たれた心不全（HFpEF）に対するDipeptidyl peptidase-IV（DPP-IV）阻害薬の効果を検討することを目的とした。Dahl食塩感受性ラットに高食塩食を投与することによって作成したHFpEFモデルへVildagliptinを投与すると、左室スティフネスの指標であるLV distensibility indexが有意な改善を認め、左室拡張末期圧が有意に低下した。さらに腎機能の改善が得られ、血中レニン・アルドステロンが有意に低下した。また、心臓でのeNOSの発現が有意に上昇した。組織学的には左室間質の線維化が抑制され、心臓における線維化関連遺伝子の発現が有意に低下した。これらの所見から、VildagliptinはHFpEFモデルにおいて、腎保護効果を介してレニン・アルドステロン系を抑制し、また心臓でのNO産生を増加させることにより左室間質の線維化を抑制し、左室スティフネスを改善させ、左室拡張不全を改善させたと考えられた。HFpEFモデルに対するDPP-IV阻害薬の効果を検討したのは本研究が初めてであり、その機序について多面的なアプローチにて検証を行っており、意義のある研究と言え、学位論文に値する。