

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---


氏 名 文字昭雄


論 文 題 目


Glucagon-like peptide-1 receptor activation reverses cardiac remodeling via normalizing cardiac steatosis and oxidative stress in type 2 diabetes


(Glucagon-like peptide-1 受容体活性は、2型糖尿病において心筋中の異常脂肪蓄積と酸化ストレスを正常化することによって、心臓リモデリングを可逆的に改善させる)

論文審査担当者

主 査 委員 名古屋大学教授
大石 纈 二 知 

委 員 名古屋大学教授
松 尾 清 一 

委 員 名古屋大学教授
神 谷 香 一 郎 

指導教授 名古屋大学教授
室 原 豊 明 

論文審査の結果の要旨

2 型糖尿病 (T2DM) は進行すると動脈硬化を引き起こし、高血圧、虚血性心疾患を合併し心不全を発症すると、予後が著しく悪化する。しかし、高血圧、虚血性心疾患を有さない早期の T2DM でも心機能が低下することが報告されており、糖尿病性心筋症として知られている。この心機能障害メカニズムは、過剰に産生された酸化ストレスによる心筋ミトコンドリア傷害や心筋細胞への脂質の過剰な沈着現象 (Cardiac steatosis : CS) などが原因と考えられているものの、不明な点が多い。

一方、インクレチンホルモンの1つである GLP-1 は、T2DM の治療薬であるとともに、心筋梗塞や心不全などに対する心保護効果が過去に論文報告されている。

しかし、T2DM モデルにおいて、全身の GLP-1 受容体刺激が心臓リモデリングや心機能を改善するかどうかということに関しては、未だ不明である。

本研究では、T2DM マウスに対して、GLP-1 受容体刺激薬である exendin-4 (Ex-4) を投与することによる心保護効果を、CS への影響を中心に検討をした。

本研究の懸案事項として以下の2点が挙げられる。(A)本研究で観察された Ex-4 の心保護効果は、糖代謝異常を改善したことによる二次性効果なのか否か、(B)Ex-4 による心保護効果は予防的効果なのか、あるいは可逆的にも観察しうるのかどうか。この2点に対する考察は以下の通りである。

1. PGC-1 α /PPAR シグナルを亢進して脂肪代謝を活性化すること、あるいは細胞の自浄作用であるオートファジーを亢進して病的に沈着した脂肪を排出することが、Ex-4 の直接的な CS 改善作用と考えられており、今後これら標的分子に対する介入実験が必要である。
2. 心保護効果について、Ex-4 とその他の糖尿病治療薬との比較は本研究からは明確にはなっていない。その後の研究で、Ex-4 による Sirtuin 分子の発現亢進やオートファジー亢進が、他の糖尿病治療薬にはない GLP-1 受容体刺激の心保護効果の候補であることが示唆されており、現在さらなる検討を実施している。
3. 以前我々は、マウスで約 12 週間の高脂肪食負荷が心筋リモデリングと心機能低下を誘発することを確認し、カロリー制限がこれを可逆的に改善することを報告している。今回 Ex-4 は、11 週齢の既に心筋リモデリング発生後から投与しており、この心保護効果は可逆的であると考えられた。

本研究は、糖尿病性心筋症に対する GLP-1 受容体刺激の心保護効果について、CS 改善による心筋組織内酸化ストレスの正常化作用が、心機能低下を可逆的に改善する1つのメカニズムであるという知見を報告した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	文字昭雄
試験担当者		主査	大橋 二和	長尾 清一
		指導教授	室原 豊明	神谷 一郎

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. Cardiac steatosisに対する心筋GLP-1受容体刺激の直接的な作用について
2. 心保護の観点からみたGLP-1と他の抗糖尿病薬との比較について
3. GLP-1受容体刺激による心保護効果は可逆的なのか

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、循環器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。