

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 山本 寿彦

論 文 題 目

Alogliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, regulates the atrial arrhythmogenic substrate in rabbits


(DPP-4 阻害薬のアログリプチンはウサギにおける心房の不整脈基質を制御する)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

神谷香一郎 

委員

名古屋大学教授

碓氷章孝 

委員

名古屋大学教授

古森公浩 

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





今回、DPP-4 阻害薬が心室頻拍ペースング誘発性心不全モデルのウサギにおいて心房細動を抑制する作用を有することを初めて報告した。高選択性の DPP-4 阻害薬であるアログリプチンの投与によって心房バーストペースングで誘発される心房細動の持続時間は短縮し、心房筋の線維化は抑制された。アログリプチンの投与が、心不全モデルウサギの左房における血管新生を亢進させ、そのことが心房線維化抑制に寄与しているものと考えられた。さらに左房筋における eNOS シグナルの活性化がアログリプチン治療群で亢進し、これらの効果は NOS の阻害薬である L-NAME によってキャンセルされることを示した。これにより eNOS のリン酸化が、アログリプチンによる心房細動や心房線維化の抑制や血管新生において重要な役割を果たしていることがわかった。この結果から、DPP-4 阻害薬が心不全に伴う心房細動の予防に効果的である可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. VEGF といった growth factor を介しての NOS 活性化は以前から報告されており、今回も VEGF が関与しているものと考えている。DPP-4 阻害薬による血管新生の亢進には NOS 以外にも抗炎症作用が関与しているという報告もある。
2. 心房不応期は線維化ではなく、イオンチャネルが大きく関与しているものとする。今回の研究でも心房細動の持続時間については差を認めたが、薬剤の有無による不応期の変化は認めなかった。
3. 病態としては頻拍誘発性心筋症であり、エコーでも心腔の拡大やびまん性の収縮不全が確認できたので、虚血性心筋症というよりは拡張型心筋症の病態に似ているものとする。
4. 今回の研究では、アログリプチンによって、心不全に伴う左房のリモデリングを抑制し、結果として心房細動の持続が抑えられたことを示しており、コントロールのような健常な心臓に起こる心房細動を抑制するわけではないと考えている。

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	山本 寿彦
試験担当者		主査	神谷香一郎  碓氷章  古森公浩 	
		指導教授	室原豊明 	

(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. DPP-4阻害薬によるNOSの活性化の機序について
2. 心房の不応期について
3. 心不全モデルというのは臨床でいうとどのような病態か
4. コントロールと心不全モデルとの薬剤投与に対する違いについて

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。