

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 小山 明男

論 文 題 目

Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor reduces intimal hyperplasia in rabbit autologous jugular vein graft under poor distal runoff

(poor distal runoff 条件下でDPP-4阻害薬はウサギ自家移植静脈グラフトにおいて内膜肥厚を抑制する)

論文審査担当者

主 査

名古屋大学教授

委員

室原豊明 

名古屋大学教授

委員

碓氷章彦 

名古屋大学教授

委員

葛谷雅文 

名古屋大学教授

指導教授

古森公浩 

論文審査の結果の要旨

今回、内膜肥厚が顕著となる poor distal runoff 条件下で DPP-4 阻害薬はウサギ自家移植静脈グラフトモデルにおいて内膜肥厚を抑制することを確認した。Vildagliptin の長期投与した静脈グラフトでは、ACh にて内皮由来の NO による弛緩反応を認め、その内皮由来の NO の放出が、内皮細胞 Ca^{2+} 濃度と非依存的に行われていることを示した。Vildagliptin 群の静脈グラフトでコラーゲンと同様に、MMP-2 の発現が抑制された。この結果、静脈グラフトにおいて Vildagliptin の長期投与にて内皮由来の NO を増加するとともに MMP-2 やコラーゲンの発現が抑制され、内膜肥厚を抑制するだけでなく血管の硬化を抑制するという血管保護作用が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本研究での Vildagliptin 投与量 (10mg/kg/day) は人間に比べ 5~10 倍の投与量であるが、他種の動物モデルの検討では 10mg/kg/day 以上にて抗動脈作用・心保護作用が報告されておりそれに準じて投与した。予備実験では 5mg/kg/day でも行ったがほとんど内皮由来の弛緩反応を認めず、また 10mg/kg/day では GLP-1 の濃度も増加しており、本投与量がグラフトモデルの Vildagliptin の効果を確認するためには必要な濃度であったと考えられた。またグラフト作成時には Vildagliptin の血中濃度を安定させるため、術前 1 週間投与とした。
2. Vildagliptin 投与による内膜肥厚抑制の機序としては、1 つには内皮由来の NO 増加が考えられた。本研究での内皮由来の NO の放出が内皮細胞 Ca^{2+} 濃度と非依存的に行われており、GLP-1/cAMP/PKA signal pathway の関与も示唆された。また免疫染色では MMP-2 の発現が抑制されていた。他のグラフトモデルの検討にて免疫染色での MMP-2 の発現の増加しているのに併せ、MMP-2 の活性も増加していたとの報告もあり、今回 MMP-2 の活性は評価してないが Vildagliptin 投与にて MMP-2 の活性自体も抑制されていたと想定された。
3. 静脈グラフトに対する GLP-1 依存性の効果として、GLP-1 受容体は血管内皮細胞にも存在するので GLP-1 が内皮の eNOS を介した NO 産出を高め、また GLP-1 は酸化ストレスによる血管内皮障害にも防御的に作用すると考えられる。GLP-1 非依存性の効果として、DPP-4 は eNOS を活性化する Akt を抑制するので、Vildagliptin にて Akt 活性化を介した NO の産出増加も考えられる。また DPP4 が阻害されることで、SDF-1・ニューロペプチド Y が増加することによる血管保護作用の可能性が示唆された。

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	小山 明男
試験担当者	主査	室原豊明	碓氷章孝	葛谷雅文
	指導教授	古森公浩		
(試験の結果の要旨)				
<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vildagliptinの投与量と投与期間の設定について 2. Vildagliptin投与による内膜肥厚抑制のメカニズムについて 3. 静脈グラフトに対するVildagliptinのGLP-1依存性・非依存性の効果について <p>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、血管外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。</p>				