

主論文の要旨

**A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor ameliorates  
hypertensive cardiac remodeling via  
angiotensin-II/sodium-proton pump exchanger-1 axis**

Dipeptidyl peptidase-4 阻害薬は  
アンジオテンシン II/ナトリウムイオン・プロトン交換輸送体  
タイプ 1 系路を介して高血圧性心臓リモデリングを改善する

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

川瀬 治哉

## 【緒言】

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) 阻害薬は現在最も多く処方されている糖尿病治療薬の一つであるが、血糖降下作用とは独立して心血管保護作用を呈する可能性が、基礎・臨床研究上数多く報告されている。我々のグループはこれまで、糖尿病性心不全モデルや急性圧負荷誘発性心不全モデルにおいて、DPP4 阻害薬が心臓毛細血管障害改善や心筋細胞アポトーシス抑制により心保護的に作用することを報告した (Circulation 2012、Circ Heart Fail 2016)。

高血圧症は、国内でもその有病率の高さは周知であるが、動脈硬化進展のみならず心臓リモデリングを引き起こし、心不全の原因となることが知られている。また DPP4 阻害薬に代表されるインクレチン作用薬には、レニンアンジオテンシン系との相互作用や血管拡張を介した降圧作用があることが一部報告されている。しかしながら、高血圧性心不全病態に対する DPP4 阻害薬の効果に関しては不明な点が多い。

## 【対象及び方法】

高血圧モデルとして自然発症高血圧ラット (SHR) を用いた。10 週齢雄 SHR および週齢・性別を一致させた正常血圧コントロール (Wistar kyoto ラット、WKY) をランダムに無治療群および DPP4 阻害薬テネリグリプチン (TEN) 群に割り付け、TEN 群にはテネリグリプチンを 4 週間経口投与 (10mg/kg/日) した。その後、血圧、心機能、心臓リモデリングに対する影響を以下の点で解析した；

- ① 心臓カテーテル検査(頸動脈アプローチにより Millar カテーテル(型番 SPR-320)を心腔内・大動脈内に挿入し血圧測定した)
- ② 経胸壁心エコーによる心機能・ジオメトリー評価 (型番 SONOS 7500)
- ③ 心臓組織学的評価：免疫組織学評価による心筋細胞肥大 (抗 dystrophin 抗体)・心臓毛細血管密度(抗 CD31 抗体)、病理組織染色による心臓線維化 (ピクロシリウスレッド染色)
- ④ ウェスタンブロット法による心臓摘出標本解析(心筋肥大制御分子：mTOR、Akt、S6K、ERK)、大動脈摘出標本解析 (血管拡張制御分子：eNOS、Akt、AMPK)
- ⑤ 血圧制御関連神経体液性因子測定 (アンジオテンシン II (AngII)、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 活性、血漿レニン活性等)
- ⑥ 培養心筋細胞を用いた TEN の心筋肥大制御分子 (mTOR、Akt、S6K、ERK) や心不全マーカー発現 (BNP、MYH7) に対する直接効果評価

## 【結果】

### テネリグリプチンの高血圧改善効果

SHR は高血圧を呈した (SHR：収縮期 201±16 mmHg、拡張期 134±15 mmHg、n=7、WKY：収縮期 105±6 mmHg、拡張期 79±4 mmHg、n=4)。TEN は SHR で観察された高血圧を抑制したが (収縮期 141±17 mmHg、拡張期 96±6 mmHg、n=6、P<0.05)、WKY の血圧に対しては影響を与えなかった (Fig. 1A、B)。この効果が薬剤特異的 (drug-specific effect)

か否かを検証するために、同クラスの異なる DPP4 阻害薬シタグリプチン (SITA) を用いて同様に血圧に対する効果を比較検討したが、SITA によっては TEN で観察されたような降圧作用は認められなかった (Fig. 1B)。

#### テネリグリプチンの心不全に対する影響

SHR では Max dP/dt の増加を認め、過収縮の状態にあることが観察された。また同時に、左室拡張末期圧 (LVEDP) は上昇しており、これらの所見は高血圧性心不全で予想される結果と一致した。TEN 群ではこれらの指標は正常化した (Fig. 1C-E)。心不全の指標である体重あたりの心重量および肺重量は SHR で増加していたが、TEN 処理により正常化を認めた (Table 1)。

#### テネリグリプチンの心臓リモデリングに対する影響

心エコーでは、SHR において心筋壁厚が増加しており、TEN はこれを改善した (Table 1)。左室駆出率は TEN による影響を受けなかった。心臓組織解析の結果、SHR で見られた心筋細胞肥大 (Fig. 2A) および線維化 (Fig. 2B) が TEN により改善した。これらより、SHR で観察された高血圧性心臓リモデリングは TEN により改善したと考えられた。

#### テネリグリプチンの高血圧改善効果のメカニズムに関する解析

降圧機序として、血管弛緩の関与を仮説したが、TEN は大動脈標本の eNOS リン酸化には影響しなかった (Fig. 2C-E)。一方、血圧上昇ホルモンである血中 AngII 濃度は SHR において異常増加を認め、TEN はこれを正常化した (Fig. 2F)。血中 ACE 活性は TEN による影響を受けなかった (Fig. 2G)。これらより、TEN は ACE 非依存性経路で AngII 濃度を抑制することが推察された。

#### AngII/NHE-1 系路に関する解析

以上の *in vivo* 解析により、TEN が SHR の LVEDP 上昇や肺重量増加を改善したこと、その作用は AngII 依存性である可能性が示唆されたことから、TEN の高血圧性心不全改善効果が、レニンアンジオテンシン系に関連する細胞内ナトリウム貯留の正常化を介する可能性を仮説した。細胞内外のナトリウムイオン濃度を制御する分子の一つとして、ナトリウムイオン・プロトン交換輸送体タイプ 1 (NHE-1) が報告されているが、NHE-1 は心肥大にも関与することが示唆されている。よって、本研究で観察された高血圧性心不全改善効果における NHE-1 の役割を検証した。SHR の心臓では NHE-1 発現が亢進していたがこれは TEN 群では抑制されていた (Fig. 3A)。培養心筋細胞に対して AngII を直接作用させたところ、心筋 NHE-1 発現が亢進し、TEN により抑制されることを確認した (Fig. 3B)。さらに、培養心筋細胞に対し NHE-1 特異的阻害薬 EIPA を投与すると、TEN と同様に、AngII 依存性に活性化される一連の心筋肥大シグナル (mTOR, Akt, S6K, ERK) が抑制された (Fig. 3C-F)。同様に、培養心筋細胞を NHE-1 siRNA で処理することにより NHE-1 を欠失させた場合も、TEN や EIPA 処理の場合と同じく、心不全マーカー発現 (BNP, MYH7) (Fig. 4A, B) や心筋肥大シグナル (mTOR, S6K) (Fig. 4C-F) が抑制された。

### **【考察】**

本研究は DPP4 阻害薬テネリグリプチンの高血圧病態に対する治療ベネフィットの可能性を明らかにしたのみならず、その作用メカニズムを検証した結果、血中 AngII が NHE-1 を介して高血圧性心不全を制御する一因子である可能性をも明らかにした (Fig. 5)。本研究の成果から、NHE-1 活性制御薬が抗心臓リモデリング効果を介した新たな心不全治療薬として創薬ターゲットとなる可能性が示唆された。

### **【結語】**

高血圧病態では、AngII 依存性に NHE-1 発現が亢進している。TEN はこの AngII/NHE-1 系の病的亢進を正常化することにより、高血圧性心不全と併存する心臓リモデリングを改善した。