

別紙1-1

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 川瀬 治哉

論 文 題 目

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)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

有 馬 寛



名古屋大学教授

委員

碓氷 章彦



名古屋大学教授

委員

菅 波 孝 祥



名古屋大学教授

指導教授

室 原 豊 明



論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、糖尿病治療薬 Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) 阻害薬が本来の血糖降下作用とは独立して高血圧病態に対し影響するか否かを高血圧ラットモデル (SHR) で検証した。SHR では血圧上昇ホルモンであるアンジオテンシン II (AngII) 濃度が高値であること、DPP4 阻害薬テネリグリプチンは AngII 濃度の正常化を介して高血圧ならびに高血圧性心臓リモデリングを改善することが示された。AngII は心筋細胞内のナトリウムイオン・プロトン交換輸送体分子タイプ 1 (NHE-1) の発現亢進を介して、心筋細胞肥大を制御していた。これが高血圧性心肥大の原因の一つである可能性を見出した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. SHR は、高血圧を呈する Wistar-Kyoto ラット (WKY) 同士を交配させることによって得られる、本態性高血圧症の動物モデルである。収縮期血圧は週齢とともに増加し、18 週齢で 250mmHg に達すると報告されている。心臓に対する圧負荷によって心筋肥大や心臓線維化といった心臓リモデリングが生じる。
2. 現時点で、DPP4 阻害薬は大規模臨床試験において心血管イベント予防効果は示されていない。しかし、最近の LEADER 試験で GLP-1 受容体作動薬が心血管イベントを抑制することが報告され、インクレチン関連薬の心血管イベント抑制効果に再度注目が集まっている。DPP4 阻害薬の心血管アウトカム試験として進行中の CAROLINA 試験の結果が待たれるところである。今回我々が報告したテネリグリプチンに関しては、現時点で臨床試験が存在しない。
3. 心肥大抑制は血圧降下依存性および非依存性の両方の機序によって生じていると考えられる。細胞実験では、AngII 依存性に活性化される一連の心筋肥大シグナル (Akt, MAPK, mTOR, S6K) は、テネリグリプチン投与あるいは NHE-1 阻害によって抑制された。この結果は血圧変動とは独立している。
4. 今回血圧の経時的変化は観察していないが、大動脈サンプルでの血管内皮活性化シグナルの変化は認められず、徐々に血圧が下降する慢性的な変化と考えている。今後、ラットの観血的血圧を時間別に記録することを検討したい。
5. GLP-1 が心房の GLP-1 受容体に作用して心房性ナトリウムペプチド (ANP) 分泌を促し血圧を修飾するという報告があるが、今回テネリグリプチン投与群では ANP 値の変化は認められず、同機序の関与は主要ではないと考えている。一連の効果と GLP-1 の関連をさらに明らかにするためには、GLP-1 受容体阻害剤や GLP-1 受容体ノックアウトマウスを用いた追加検証が必要と考えられる。

本研究は、DPP4 阻害薬の高血圧病態への作用に関して、重要な知見を提供した。

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	川瀬 治哉
試験担当者	主査	有馬 寛	碓氷 章彦	菅波 孝祥
	指導教授	室原 豊明		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <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. Spontaneously hypertensive rat (SHR)における高血圧症や心不全の発序機序について 2. 臨床応用への展望について 3. 心肥大抑制効果と血圧降下の関連について 4. 血圧の経時的推移について 5. DPP4阻害薬の一連の効果とGLP-1の関連について <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、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。</p>				