

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 青山 盛彦

論 文 題 目

Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibition Alleviates Shortage of Circulating Glucagon-Like Peptide-1 in Heart Failure and Mitigates Myocardial Remodeling and Apoptosis via the Exchange Protein Directly Activated by Cyclic AMP 1/Ras-Related Protein 1 Axis

(蛋白分解酵素 Dipeptidyl Peptidase 4 活性阻害は心不全時のインクレチンホルモン欠乏の改善を介して、EPAC1/Rap1 依存性に心臓リモデリングとアポトーシスを改善する)

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

松田 正之



名古屋大学教授

委員

碓氷 尊孝



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、非糖尿病マウスの圧負荷心不全モデルを作成し、圧負荷誘発性心不全状態では血漿中の GLP-1 濃度が減少すること、DPP4 活性阻害が圧負荷誘発性心不全状態におけるインクレチンホルモン GLP-1 の欠乏を改善し、心機能低下ならびに心筋のリモデリングやアポトーシスを改善することを明らかにした。また、その分子メカニズムとして、環状 AMP シグナリングの活性化が心不全時にみられる心筋アポトーシスの制御に関与すること、その制御分子は従来想定されていた A キナーゼではなく、EPAC1/Rap1 分子の活性化を介することを明らかにした。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 我々と同様、TAC で低下するという他の報告はある。循環器領域の心不全モデルには心筋梗塞・薬剤性心筋症・心室頻拍ペースングによる頻脈誘発性心不全・圧負荷心不全が主に用いられるが、他の心不全モデルの報告は未だない。
2. 我々は先行研究において、DPP4 ノックアウトラットを用いて圧負荷心不全モデルにおける DPP4 活性の効果を検証しており、そこから発展したかたちで本研究にて圧負荷心不全に対する薬理的 DPP4 阻害効果を検証した。GLP-1R ノックアウトを用いて GLP-1 の心保護効果を再検証することは重要であるが、それだけでは本研究で明らかになった分子メカニズムまでは検証できないため、EPAC1 ノックアウトマウス等を用いた検討が今後の必要課題と考える。
3. 培養心筋細胞での検討により EPAC1 依存性の細胞死抑制効果を明らかにした。本研究では免疫染色法等を用いた組織学的な検討での心筋における EPAC1 の発現局在までは検証できていないが、培養細胞実験の結果からは心筋細胞においても膵 B 細胞と同様に細胞機能制御分子として EPAC1 が発現していると考えられる。今後組織学的な EPAC1 の発現検証が必要と考える。
4. 本研究では経時的にサンプル採取をしていないため詳細な検討はできていないが、圧負荷が完成するには TAC 手術から 2~4 週間程度必要であり、今回のサンプル採取の時期から 2 週間以降には発現増強していると考えられる。
5. DPP4 阻害剤は直接効果として心臓保護的に作用するのではなく、GLP-1 濃度の正常化（増加）を介して作用すると考えている。今後用量依存性は検証する必要があるが、GLP-1 濃度を上昇するのに必要な DPP4 阻害剤の閾値濃度以上であれば、本研究の効果は観察しうると考えられる。

本研究は、心不全における心筋細胞死(アポトーシス)を制御する新たな責任メカニズムとして、インクレチンホルモン GLP-1/EPAC1/Rap1 シグナルの役割を明らかにした。

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 | 青山 盛彦 |
| 試験担当者 | 主査 | 有馬寛 | 松田直之 | 碓氷章彦 |
| | 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. 圧負荷以外の他の心不全モデルにおける血漿中GLP-1の変化について 2. 心不全化の原因検証として、GLP-1レセプターノックアウトマウスを使った検討の是非について 3. EPAC1の発現局在について 4. 圧負荷/薬剤(ALO)投与後のEPAC1発現増強における時系列変化について 5. 心保護薬としてのDPP4阻害剤(ALO)の用量依存性について <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> | | | | |