

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 朴 麗 梅

論 文 題 目

Chronic Psychological Stress Accelerates Vascular Senescence and Impairs
Ischemia-Induced Neovascularization: The Role of Dipeptidyl Peptidase-4/
Glucagon-Like Peptide-1-Adiponectin Axis

(慢性情動ストレスによる血管老化の促進および虚血性血管新生の抑制機構: 特に
ジペプチジルペプチダーゼ-4/グルカゴン様ペプチド-1-アディポネクチン軸の
役割について)

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

石 山 彰 一



名古屋大学教授

委員

門 下 建 治



名古屋大学教授

指導教授

葛 谷 雅 文



論文審査の結果の要旨

慢性心理的ストレスが心血管疾患発症・進展に与える悪影響に関しては広く研究されているが、ストレスが虚血性血管新生を抑制する詳細な分子メカニズムは解明されていない。本研究では、慢性心理的ストレスによる血管老化と血管新生低下が、DPP-4 活性亢進による GLP-1 分解と APN 発現低下、またそれによる AMPK-PPAR- γ / PGC-1 α シグナル経路活性化の低下と深く関係することが証明された。また、DPP4 阻害薬あるいは GLP-1 受容体作動薬投与によって、ストレスによって低下した APN 発現低下を改善させ、AMPK-PPAR- γ / PGC-1 α シグナル経路が活性化し、血管老化と血管新再生不全を著明に改善することが分かった。本研究をもとに、慢性心理的ストレスによる血管老化なたびに血管新生低下のメカニズムの解明および予防法の開発が進むものと考えられる。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 活性化されたマクロファージやT細胞が DPP4 産生の主な細胞ソースだと報告されている。本研究において慢性心理的ストレス負荷により脂肪や骨格筋組織中マクロファージが活性化され、DPP4 を多く産生するとともに、GLP-1 分解亢進し、血中 GLP-1 レベルが低下されたと考えられる。
2. DPP4 阻害剤と GLP-1 受容体アゴニスト治療によりストレスマウス血中 GLP-1 ホルモンの合成・分解バランスの破綻が改善された。
3. DPP4 阻害剤と GLP-1 受容体アゴニスト治療による降血糖作用と血管保護効果は密接な関係あると考えられる。しかしながら、治療による降血糖作用が抗血管老化と血管新生促進作用にどれくらい貢献したかは、本研究で検討されていない。さらなる研究が必要だと思っている。
4. 本研究に使われた慢性拘束ストレスモデルのストレスレベルに関する検討は行っていない。しかし、多くの基礎研究において慢性心理的ストレスが心血管疾患発症・進展に与える影響およびその機序解明に本モデルが良く使われている。
5. 2017年、本グループは同じモデルを使ってストレスが血糖、血中カテコールアミン、血圧や心拍数に与える悪影響に関して既に報告を行った。
6. 同年、本グループはストレス/高脂肪食負荷モデルを用いる他の研究で DPP4 阻害剤と GLP-1 受容体アゴニストの心保護作用を明らかにした。
7. 本研究において解明された慢性拘束ストレスによる血管新生低下機序は、他のストレスにおいても通用するかは、さらなる研究が必要と考えている。

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	朴 麗 梅
試験担当者	主査	有馬寛	右ム影一	門和健
	指導教授	葛谷雅文		

(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. 慢性心理的ストレス負荷による血中ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP4) とグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) の増加機序に関して
2. DPP4阻害剤とGLP-1受容体アゴニスト治療後の血中DPP4とGLP-1レベル変化について
3. DPP4阻害剤とGLP-1受容体アゴニスト治療による降血糖作用と血管保護効果との関連性について
4. 本研究に用いた慢性拘束ストレス・モデルのストレス程度に関して
5. ストレスによる血糖、血中カテコールアミン、血圧や心拍数変化について
6. DPP4阻害剤とGLP-1受容体アゴニスト心保護作用に関して
7. 本研究において解明された慢性拘束ストレスによる血管新生低下機序の汎用性に関して

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、地域在宅医療学・老年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。