

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 河 西 宏

論 文 題 目

A novel selective PPAR α modulator, pemafibrate promotes ischemia-induced revascularization through the eNOS-dependent mechanisms

(新規選択的 PPAR α モジュレーター、ペマフィブラートは、eNOS を介して虚血後の血流回復を促進する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

葛谷雅文



名古屋大学教授

委員

菅収孝祥



名古屋大学教授

委員

名古屋大学教授

碓氷尊孝



指導教授

室原豊明



論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

ペマフィブラートは、下肢虚血マウスモデルの虚血骨格筋において血流回復を促進し、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) の管腔形成、遊走、増殖を促進した。また、虚血肢骨格筋及び、HUVEC で内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) のリン酸化亢進を認めしたが、eNOS ノックアウト (eNOS-KO) マウスへの投与や、HUVEC への NOS 阻害剤、及びペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) α 阻害剤添加により、ペマフィブラートの効果はキャンセルされ、これによりペマフィブラートが PPAR α /eNOS シグナルを介して、血管内皮機能を促進することが示唆された。また、ペマフィブラートは、マウスにおいて PPAR α の標的遺伝子である線維芽細胞成長因子 (FGF) 21 の血中濃度増加をもたらした。FGF21 投与は下肢虚血骨格筋の血流回復の促進、eNOS のリン酸化亢進をもたらした。さらに HUVEC への FGF21 タンパク添加は管腔形成能、遊走能、増殖能の増加及び eNOS リン酸化の亢進を認めしたが、eNOS-KO マウスや HUVEC への NOS 阻害剤添加では、その効果がキャンセルされた。以上より、ペマフィブラートは血管内皮への直接作用に加え、FGF21/eNOS シグナルを介して血管内皮機能を促進することも示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. FGF21 は PPAR α の標的遺伝子だが、ペマフィブラートは培養内皮細胞における FGF21 の発現に影響を与えず、ペマフィブラートが FGF21 誘導とは独立した PPAR α シグナル伝達メカニズムを介した内皮機能調節能が示唆される。ペマフィブラート投与により、FGF21 の肝臓発現および血漿レベルの有意な増加をもたらした。直接比較は行っていないものの、FGF21 投与による *in vivo*、*in vitro* の血管新生への影響はペマフィブラート投与時と比較して変化を認めず、FGF21 と PPAR α による作用の明らかな相加効果は明らかではなかった。
2. FGFR 遺伝子はゲノム上に 1-4 の 4 種類が存在し、FGFR1-3 には b タイプと c タイプの 2 種類のスプライシングバリエントが存在する。*in vitro* の結合実験や、脂肪組織における FGFR1 欠損マウスでは FGF21 の薬理作用が消失あるいは減弱する為、生体における FGF21 の主要な受容体は FGFR1c であると考えられている。
3. eNOS のリン酸化亢進までのシグナル経路についてはこれまで報告のある AMPK、Akt、CREB 等の関与について検討したが、いずれも有意な結果が得られず今後の課題である。
4. フェノフィブラートは肝臓に作用する事で血漿 FGF21 レベルをアップレギュレートするという既存の研究結果もある事から、ペマフィブラート以外の PPAR α 作動薬でも FGF21 による血管内皮機能促進作用の可能性ある。

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	河西 宏
試験担当者	主査	葛谷 雅文	副査 ₁	菅 波 孝 祥
	副査 ₂	碓氷 章 孝	指導教授	室原 豊 明
(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. PPARαによる直接作用とFGF21を介する作用の関連性について。 2. FGF21の受容体について。 3. eNOSまでのシグナル経路の検討について。 4. ペマフィブラー以外のフィブラートでの FGF21 を介した作用について。 <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>				