

論文内容要旨

しめい 氏名	さとう あきひこ 佐藤 彰彦
学位論文題名	<p>DPP4 inhibition ameliorates cardiac function by blocking the cleavage of HMGB1 in diabetic mice after myocardial infarction</p> <p>(DPP4 活性阻害は糖尿病モデルにおいて HMGB1 分解を抑制することにより心筋梗塞後の心機能改善に関与する)</p>
<p>背景： 急性心筋梗塞(MI)は冠動脈の急性閉塞により惹起される疾患であり、医療技術や薬物療法の進歩した現在においても死亡率は高い。High mobility group box 1 (HMGB1)は転写因子として機能する核内タンパク質であるが、我々は以前、HMGB1 が壊死心筋細胞から細胞外へ分泌され梗塞周辺領域での血管新生を促進することを報告した。糖尿病(DM)合併 MI は予後不良である。糖尿病治療のターゲットである dypeptidyl peptidase 4 (DPP4)がインクレチンの他にも様々な生体内生理活性物質を基質としていることが明らかになってきた。そこで我々は DM 合併 MI において DPP4 活性阻害が HMGB1 の分解を抑制することによって梗塞後の心機能改善に関与するかを検討した。</p> <p>方法と結果： 心筋特異的 HMGB1 過剰発現マウス(TG)と野生型マウス(WT)を用いた。DM はストレプトゾトシンの腹腔内投与で作成し、DPP4 阻害剤(DPP4I)としてアナグリプチンを使用した。TG マウスと WT マウスそれぞれについて non-DM、DM、DPP4I 投与 DM の 3 群を作成し、全ての群においてマウスの左前下行枝を結紮し MI を作成した(WT 群、WT-DM 群、WT-DM-DPP4I 群、TG 群、TG-DM 群、TG-DM-DPP4I 群)。血中 HMGB1 濃度、梗塞サイズ、梗塞後心機能、血管新生の程度について 6 群間で比較した。WT マウス、TG マウスともに DPP4 活性は DM により上昇し、DPP4I 投与により約 90%抑制されていることを確認した。梗塞後 HMGB1 血中濃度は TG 群が WT 群より高値であったが、TG-DM 群では有意に低下し、TG-DM-DPP4I 群は TG 群と同程度まで上昇した。組織学的検討では、WT 群と比較し TG 群の梗塞サイズは縮小していたが、TG-DM 群は TG 群と比べて有意に大きく、TG-DM-DPP4I 群では TG 群と同程度に抑制された。梗塞周辺領域の血管新生の程度は、TG 群は WT 群と比較し有意に高いが TG-DM 群では抑制され、TG-DM-DPP4I 群で TG 群と同程度まで回復した。HMGB1 は血管内皮増殖因子(VEGF)を介して血管新生を促進させることが報告されており、本実験でも WT 群と比べ TG 群では VEGF 発現の上昇を認めた。しかし TG-DM 群では VEGF 発現は低下し、TG-DM-DPP4I 群で改善が認められた。以上の結果から DM では DPP4 活性が亢進し HMGB1 分解が促進されることにより HMGB1 の血管新生作用が障害されること、また DPP4 活性を阻害することによって DM 状態でも HMGB1 の機能が保たれることが示唆された。</p> <p>結論： DM における DPP4 活性阻害は HMGB1 分解を抑制することにより梗塞後の心機能改善に関与する。</p>	

(International Heart Journal 投稿中)

学位論文審査結果報告書

平成 29 年 2 月 3 日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏 名 佐藤 彰彦

学位論文題名 **DPP4 inhibition ameliorates cardiac function by blocking the cleavage of HMGB1 in diabetic mice after myocardial infarction**

(DPP4 活性阻害は糖尿病モデルにおいて HMGB1 分解を抑制することにより心筋梗塞後の心機能改善に關与する)

心筋梗塞は冠動脈の急性閉塞により惹起される循環器救急疾患であり医療技術や薬物療法の進歩した現代においても未だ死亡率の高い疾患である。心筋梗塞患者では、慢性期でも心筋リモデリングによる心機能低下が問題となるため、心筋梗塞発症後早期の虚血心筋保護による心機能低下抑制が長期予後改善に重要である。

High mobility group box 1 (HMGB1)は、転写因子として機能する核内タンパク質で様々な細胞に存在する。HMGB1 は、壊死心筋細胞から細胞外へ分泌され心筋梗塞周辺領域で血管新生を促進し、さらに心筋梗塞サイズの縮小、心筋梗塞後の心機能改善、心筋梗塞後リモデリングの抑制作用を示すことが報告されている。

糖尿病合併心筋梗塞患者の予後は糖尿病を合併しない心筋梗塞に比較し不良であることが知られている。dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) 阻害薬は、GLP1 や GIP といったインクレチンに作用することで血糖低下作用を示す。近年 DPP4 がインクレチン以外の様々な生理活性物質を基質とすることが明らかになり、DPP4 阻害薬の血糖低下作用以外の多面的作用が注目されている。

本研究では心筋梗塞モデルで心保護作用が証明されている HMGB1 が DPP4 によって分解される可能性に着目し、DPP4 阻害薬アナグリップチンが糖尿病合併心筋梗塞モデルにおいて HMGB1 を介した心保護作用を示すか検討した。糖尿病発症マウスでは DPP4 活性が上昇し、血漿 HMGB1 が減少すること、アナグリップチンが、糖尿病発症 HMGB1 過剰発現マウスで HMGB1 の DPP4 による分解を抑制し、心筋梗塞後の心機能を改善することが示された。

本研究は糖尿病合併心筋梗塞治療における DPP4 阻害薬の心保護作用の可能性を示した重要な知見と考えられる。

申請者から提出された「学位論文」、岩手医科大学 薬学部・教授・弘瀬雅教氏より提出された学位論文審査学外評価結果および平成 29 年 1 月 12 日に行われた学位論文審査会の口頭発表について、3 名の審査委員にて総合的に検討を行なったところ、申請者の論文は学位を授与するに値すると判定したので報告する。

論文審査委員

主査
副査
副査

島袋充生
桃井伸緒
坂本多穂

