



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on the Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor on Exercise Capacity and Energy Metabolism in the Skeletal Muscle from the Experimental Heart Failure after Myocardial Infarction in Mice [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	正木, 芳宏
Description	配架番号 : 2106
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11234号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55739
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Yoshihiro_Masaki_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 正木 芳宏

主査 教授 松居 喜郎
審査担当者 副査 教授 三輪 聡一
副査 教授 丸藤 哲
副査 教授 筒井 裕之

学 位 論 文 題 名

Studies on the Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor on Exercise Capacity and Energy Metabolism in the Skeletal Muscle from the Experimental Heart Failure after Myocardial Infarction in Mice

(心筋梗塞後心不全における骨格筋エネルギー代謝および運動能力に対する DPP-4 阻害薬の効果に関する研究)

申請者は、C57BL/6J マウスに心筋梗塞（MI）作成手術を行い、DPP-4 阻害薬である MK-0626（1 mg/kg/day）を混入した餌あるいは通常の餌を投与し、① 低用量の MK-0626 は DPP-4 活性を阻害し、活性型 GLP-1 濃度を上昇させたが、糖代謝・インスリンへの影響はなかったこと、② 低用量の MK-0626 は MI マウスの梗塞サイズ、心筋リモデリングに影響しなかったこと、③ MI 群では運動能力が低下しており、MK-0626 の投与により改善したこと、④ MI 群の骨格筋では CS 活性が低下しており、MK-0626 の投与により改善したが、ミトコンドリアあたりの CS 活性、複合体活性は MI で低下しておらず、4 群間で差はなかったこと、⑤ MI 群の骨格筋において、ミトコンドリアの量が減少し、MK-0626 の投与により改善したこと、⑥ MI 群の骨格筋で有酸素的な Type I 線維の減少と、解糖的な Type IIb 線維の増加を認め、MK-0626 の投与によりそれらは改善したこと、⑦ ミトコンドリア生合成・骨格筋線維型変移に関わる AMPK のリン酸化、Sirt-1、PGC-1、および Tfam の総蛋白量は、MI 群で有意に低下しており、MK-0626 の投与により改善したこと、⑧ MI または MK-0626 の投与により、骨格筋での血管新生の変化は認めなかったこと、を明らかにした。

これらの結果から申請者は以下の通りの考察を行った。1) 心筋梗塞後心不全マウスにおいて、運動能力が低下し、骨格筋障害が起こるモデルを作成することができ、これまで臨床で確認されていた心不全による運動能力低下を再現可能であった。④⑤の結果から MI マウスの骨格筋において個々のミトコンドリアの機能には変化がなく、ミトコンドリア量が減少していることを示唆された。2) ①の結果から、DPP-4 阻害薬を用いたこれまでの他の研究に比較し、DPP-4 阻害作用が弱く、血中 GLP-1 濃度の上昇も少ないため、糖代謝やインスリンへの影響が認められなかったと考えられ、運動能力や骨格筋への、糖代謝またインスリンの影響を除外するために、この濃度での投与を選択した。3) ③の結果から、

心筋梗塞後の左室リモデリング、心機能への影響はなく、先行研究での DPP-4 阻害薬また GLP-1 の投与で心機能、左室リモデリングが改善したとの報告と異なったが、やはり今回は比較的少量の DPP4 阻害薬を使用しており、DPP4 阻害活性、GLP-1 濃度も比較的軽度の変化を示したためと考えられ、結果として本研究では心機能の改善を認めなかったため、DPP4 阻害薬による運動能力の改善に心機能の影響は小さいと考えた。4) ⑦の結果からミトコンドリア生合成に関わる蛋白の発現が、MI 群で低下しており、MK-0626 の投与により改善したが、Sham 手術を行った群では、MK-0626 により GLP-1 の上昇は認めたものの、これらの効果はなく、この結果からは GLP-1 が直接的に AMPK 等に作用しているというよりは、MI マウスでの骨格筋障害を来す機序そのものに作用することによって、運動能力を改善したと考えられた。以上より、心筋梗塞後心不全マウスに対する MK-0626 の投与は、骨格筋線維型の改善と、運動能力の改善をもたらすことが明らかとなり、DPP-4 阻害薬は心不全における骨格筋機能障害に対する新規治療薬になり得ることを示唆する重要な研究と考えられた。

以上の研究結果について、主査および副査の教授より、① MI 群で GAPDH が低下しており、心不全において種々の蛋白の発現が低下している可能性はないか、またそれに関して骨格筋委縮の影響はなかったのか、② GLP-1 以外の DPP4 阻害薬の器質である他の蛋白による作用である可能性はないか、つまり今回使用した薬剤の特異性についてはどうか、③ GLP-1 は cAMP を増加させることが知られているが、今回の研究ではどうであったか、④ 心不全における骨格筋機能低下の原因はなにか、⑤ MI 群で個々のミトコンドリア機能が保たれている理由は何か、⑥ 長期間血行動態を改善させることでの運動能力に対する効果はないものか、⑦ 今回の薬剤の人での臨床における投与量はどうか、⑧ 身体活動度をどう評価するか、⑨ 薬剤による運動能力改善は予後にどのように影響するかなどの質問を受けた。申請者は、それぞれの質問に対して自己の実験データや文献的考察に基づいて、概ね適切に返答した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。