

DPP (Dipeptidyl Peptidase)-4 Inhibitor
Attenuates Ang II (Angiotensin II)-Induced
Cardiac Hypertrophy via GLP (Glucagon-Like
Peptide)-1-Dependent Suppression of Nox
(Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
oxidase) 4-HDAC (Histone Deacetylase) 4 Pathway

岡部, 浩祐

<https://hdl.handle.net/2324/4110444>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

| | | | | |
|--------|---|------|----|-------|
| 氏名 | 岡部 浩祐 | | | |
| 論文名 | DPP (Dipeptidyl Peptidase)-4 Inhibitor Attenuates Ang II (Angiotensin II)-Induced Cardiac Hypertrophy via GLP (Glucagon-Like Peptide)-1-Dependent Suppression of Nox (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase) 4-HDAC (Histone Deacetylase) 4 Pathway | | | |
| 論文調査委員 | 主査 | 九州大学 | 教授 | 塩瀬 明 |
| | 副査 | 九州大学 | 教授 | 住本 英樹 |
| | 副査 | 九州大学 | 教授 | 小川 佳宏 |

論文審査の結果の要旨

Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADPH) Oxidase4 (Nox4) は酸化ストレスの主要な産生源であり、心肥大に密接に関係している。Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) 阻害剤は、脂肪組織における Nox4 発現を調節することが報告されている。ただし心肥大において DPP-4 阻害薬の Nox4 への影響はまだ不明である。申請者らは Nox4 とその下流の標的を制御することにより、DPP-4 阻害剤が心肥大を改善できるかどうかを検証した。

C57BL/6J マウスに Angiotensin II (AngII; 1.44 mg/kg/日) または生理食塩水を 1 週間連続的に注入し、テネリグリプチン (DPP-4 阻害剤、30mg/kg/日) を含む、または含まない飲料水を 1 週間投与した。テネリグリプチンは、大動脈血圧や血糖値やインスリン値などの代謝パラメーターを大きく変化させることなく、血漿 DPP-4 活性を有意に抑制した。テネリグリプチンは AngII によって誘発される左室壁厚と、心重量/体重比の増加を抑制した。また、AngII による Nox4 の mRNA 発現、4-ヒドロキシ-2-ノネナール (4HNE) の増加、および Nox4 の下流ターゲットであり心肥大の重要な抑制因子であるヒストン脱アセチル化酵素 4 (HDAC4) のリン酸化も有意に抑制した。グルカゴン様ペプチド 1 (GLP-1) 受容体拮抗薬、エキセンディン-3 (150 pmol/kg/min) は、Nox4、4HNE、HDAC4 のリン酸化、および心肥大に対するテネリグリプチンのこれらの阻害効果を無効にした。新生仔ラット培養心筋細胞では、GLP-1 受容体アゴニストであるエキセンディン-4 (100 nM、24 時間) が AngII 誘発性心筋細胞肥大を改善し、Nox4、4HNE、および HDAC4 のリン酸化を減少させた。さらに、エキセンディン-4 は AngII によって誘発された心筋細胞における核 HDAC4 の減少を抑制した。

結論として、DPP-4 阻害剤による GLP-1 受容体刺激は、心筋細胞の Nox4-HDAC4 経路を抑制することにより、AngII 誘発性心肥大を抑制した。

以上の実験結果はこの方面の研究に新知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験結果等について説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容およびこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれについてもほぼ満足すべき回答を得た。

なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格とした。