

(様式4)

学位論文の内容の要旨

古川 希 印

DPP-4 inhibitor induces FGF21 expression via sirtuin 1 signaling
and improves myocardial energy metabolism

(DPP-4阻害薬はSirt1を介してFGF21の発現を誘導し、心臓エネルギー代謝を改善させる)

DPP-4阻害薬(DPP-4i)は糖尿病治療薬の一つであるが、近年の研究では動物実験において、1型糖尿病進展に伴う心筋症や左室肥大、左室機能障害などに対してDPP-4i投与が心機能を改善させることが言われており、DPP-4iの心臓への効果が注目されている。しかしながら、DPP-4iがそのような病態に対してどのようなメカニズムを介して心機能を改善しているか、詳細には明らかになっていない。そこで、本研究はDPP-4iによる心不全病態改善メカニズムを明らかにすることを目的とし、検討を行った。野生型マウスに横行大動脈縮窄術(圧負荷:TAC)によって心不全病態モデルを作製し、圧負荷前1週間から圧負荷後3週間までの計4週間、DPP-4i投与を継続した。心エコーにより心機能を経時的に計測し、圧負荷後3週でコンダクタンスカテーテルによる詳細な心機能解析、ラジオアイソトープ(RI)による脂肪酸・糖の取り込みを計測し、屠殺後心重量を計測し、摘出した心臓組織からタンパクを抽出して病態に関与する因子の検討、蛍光免疫染色や、ヒト心臓線維芽細胞を用いてDPP-4iが心不全病態に寄与するメカニズムを検討した。その結果、圧負荷によって増加した心重量や、収縮効率・心収縮に必要なエネルギー源である脂肪酸の取り込みの低下が、DPP-4i投与によって有意に改善した。また、心臓エネルギー代謝を改善させる因子として、近年脂質利用能の亢進やインスリン抵抗性への改善効果など、脂肪酸・糖代謝に関与するサイトカインとして注目されている線維芽細胞増殖因子FGF (Fibroblast Growth Factor) 21に着目した。FGF21の心臓における報告では、FGF21全身欠損マウスでは心肥大が起こるため肥大抑制効果があることや、抗酸化作用を示すことなどが言われている。我々のマウスでFGF21の心臓における発現を検討したところ、対照群と比較して圧負荷により心臓でのFGF21のRNAおよびタンパク発現が著明に増加し、DPP-4i投与で更にその発現が増加することが明らかとなった。またDPP-4i投与により、細胞死や酸化ストレスに対して保護的な作用があるSirt1も誘導された。次にFGF21がDPP-4i投与によって心臓のどの部位で発現が増加するか蛍光免疫染色を用いて詳細に検討したところ、間質の線維化領域においてFGF21の発現が増加するのを確認した。またDPP-4i投与により、細胞死や酸化ストレスに対して保護的な作用があるSirt1が誘導されることも明らかとなった。間質領域にてFGF21の発現が増加したことから、心臓を構成する細胞の一つである線維芽細胞に着目し、ヒト心臓線維芽細胞をDPP-4iで刺激したところ、濃度依存性にFGF21、Sirt1の発現が共に誘導された。また、ヒト心臓線維芽細胞にてsiRNAを用いDPP-4を欠失させたところ、FGF21の発現が著明に誘導された。またDPP-4i刺激による効果がsiSirt1で抑制されるか検討したところ、DPP-4iにより誘導されたFGF21の発現が、siSirt1によって著明にその誘導が抑制された。以上より、圧負荷によって引き起こされる心臓エネルギー代謝の低下と、それに伴う心不全に対し、DPP-4i投与により特に心臓線維芽細胞におけるSirt1-FGF21シグナルが活性化し、それに伴って脂肪酸取り込みの改善、心臓エネルギー代謝の改善に繋がることが示唆された。