

(様式 17)

学位論文審査の概要

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、心筋梗塞マウスに DPP-4 阻害薬を投与し、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、② 低用量の MK-0626 は心筋梗塞サイズ、心筋リモデリングに影響しなかった、③ MI 群では運動能力が低下し、MK-0626 の投与により改善した、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、個々のミトコンドリア機能には変化がなかった、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、⑥ MI 群の骨格筋線維型変移が起きており、MK-0626 の投与によりそれらは改善した、⑦ ミトコンドリア合成・骨格筋線維型変移に関わる蛋白は、MI 群で低下し、MK-0626 の投与により改善した、⑧ MI また 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。以上より、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 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、また骨格筋委縮の影響、② 今回使用した薬剤の特異性、③ GLP-1 による cAMP 増加作用、④ 心不全における骨格筋機能低下の原因、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、⑥ 長期間血行動態を改善させることの運動能力に対する効果、⑦ 今回の薬剤の臨床における投与量、⑧ 身体活動度の評価、⑨ 薬剤による運動能力改善の予後への影響などについて質問を受けた。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。