

**Effects of the deletion of dypeptidyl peptidase-4 gene
on pressure overload-induced heart failure in mice**

(マウス圧負荷心不全モデルにおける
DPP-4 遺伝子欠損の効果)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：小林欣夫教授)

廣瀬 雅教

【背景】先進国において心不全は増加傾向を認めている。慢性心不全に対する現在の治療は有効であるが、心不全はまだ多くの国で主な死因の1つである。高血圧や大動脈弁狭窄症などの圧負荷は心不全の主な原因の1つであり、圧負荷により左室肥大が起こり、その後心不全を発症することが知られているが、左室肥大から心不全を発症する詳細なメカニズムについてはまだ十分に解明されていない。そのため、高血圧患者の心不全発症を抑制するメカニズムの解明及び新しい薬剤の開発は非常に重要である。

DPP-4 阻害薬は、新規糖尿病治療薬で、現在最も広く使われている糖尿病治療薬である。DPP-4 阻害薬は、インクレチン（GLP-1、GIP）を速やかに分解・失活させる DPP-4 を選択的に阻害することによって血糖を低下させる。基礎研究において DPP-4 阻害薬は膵臓、腎臓、脳など様々な臓器で保護作用を示すことが報告されている。心臓では心筋梗塞モデルにおいて心保護作用を示すことが明らかになっているが、圧負荷心不全モデルに対する効果はまだ十分に明らかになっていない。圧負荷心不全モデルは左室肥大から心不全への移行過程を明らかにするために広く利用されている。また、圧負荷により左室肥大から心不全への移行過程において心臓線維化は重要な要素であると考えられている。しかし、DPP-4 抑制による心臓線維化への効果についてはまだ十分に明らかにされていない。

【目的】本研究は、マウス圧負荷心不全モデルにおいて心臓線維化や心不全発症における DPP-4 の役割を明らかにすることを目的とした。

【方法】8 週齢の野生型 C57BL/6 マウス及び DPP-4 遺伝子欠損マウスの胸部大動脈を縮窄し、圧負荷心不全モデルを作成した。術前及び術後 1、2、3、4 週目で心機能、術後 2、4 週目で免疫組織染色、術後 4 週目

で電子顕微鏡にて心筋の病理的变化の解析を行った。

【結果】野生型マウス、DPP-4 遺伝子欠損マウスとも大動脈縮窄後 1 週目より左室肥大を認めたが、左室肥大の程度については両群間で有意な差は認めなかった。野生型マウスでは大動脈を縮窄することで左室収縮力低下を認めたが、DPP-4 遺伝子欠損マウスでは左室収縮力低下が抑制された。また、大動脈縮窄後 2 週目では野生型マウス、DPP-4 遺伝子欠損マウスともに左室間質及び血管周囲の線維化が増加を認め、両群間では有意な差が認められなかったのに対し、大動脈縮窄後 4 週目では DPP-4 遺伝子欠損マウスで左室間質及び血管周囲の線維化が抑制されていた。そこで、Picrosiriusred 染色を用いて線維化の質について検討したところ、野生型マウスでは大動脈縮窄後 I 型及び III 型コラーゲンの増加を認めたが、DPP-4 遺伝子欠損マウスでは術後 2 週目で III 型コラーゲン、4 週目で I 型及び III 型コラーゲンの産生が有意に抑制されていた。野生型マウス、DPP-4 遺伝子欠損マウスとも大動脈縮窄後 4 週目でオートファゴソームの増加を認めたが、両群間で有意差は認めず、心筋細胞の超微形態的には両群間で有意な差は認められなかった。コラーゲン線維に関しては大動脈縮窄後 4 週目で太い細線維と細い細線維が混在しており、各細線維の構造については両群間に有意な差は認めず、DPP-4 遺伝子欠損マウスでコラーゲン線維の量が減少し、密度が粗になっているのみであった。

【考察】様々な組織で III 型コラーゲンは I 型コラーゲンと共在しており、III 型コラーゲンは細網線維で組織に柔軟性を与えるのに対し、I 型コラーゲンは組織に強度を与えると言われている。創傷治癒過程ではまず III 型コラーゲンが産生され、その後 I 型コラーゲンに置き換わることが報告されている。また、心血管系の発達過程において III 型コラーゲンは I

型コラーゲンの産生に重要な働きをしていることも報告されている。
DPP-4 阻害によりⅢ型コラーゲンの産生が抑制され、そのことがⅠ型コラーゲンの産生抑制につながり、最終的に心臓線維化全体が抑制され、その結果左室収縮力の低下が抑制されたと考えられる。

【結語】 圧負荷心不全モデルにおいて DPP-4 阻害薬は心臓線維化を抑制することで、心収縮力低下を抑制する可能性が示唆された。