

論文審査の結果の要旨

氏名：須藤 晃 正

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：遺伝性高コレステロール血症ウサギ WHHL-MI の動脈硬化性プラーク進展に対する GLP-1 受容体作動薬リキシセナチドの効果 —血管内エコー法を用いた検討—

審査委員：（主査） 教授 松本 太郎

（副査） 教授 逸見 明博 教授 根東 義明

教授 相馬 正義

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)受容体作動薬は、DPP-4 による分解を受けにくく設計されたインクレチン製剤であり、糖尿病患者に対して血糖依存性インスリン分泌促進、グルカゴン分泌抑制作用などを介して血糖低下作用を示す。一方、糖尿病の主要な合併症である粥状動脈硬化に対して、GLP-1 受容体作動薬がどのような効果があるか明確になっていない。本論文は、ヒトの動脈硬化病変に類似した血管病変を呈する遺伝性高コレステロール血症ウサギ (WHHL-MI) に対し、GLP-1 受容体作動薬リキシセナチドを投与し、粥状動脈硬化病変に対する効果を検討した研究である。動脈硬化病変の評価は、麻酔下に血管内超音波(IVUS)法を用いて腕頭動脈を観察し、動脈硬化性プラークの面積変化やプラーク内組織性状の変化を定量評価した。また実験終了時に腕頭動脈を摘出し、病理組織学的所見と超音波画像所見との相関性を評価した。その結果、リキシセナチド投与群では、生理食塩水を投与したコントロール群に比較して、プラーク進展抑制およびプラーク安定化を示唆する所見が認められた。また IVUS によるプラーク性状の解析結果は、病理組織学的所見と高い相関性を認めた。これらの結果は、リキシセナチドなどの GLP-1 受容体作動薬は、粥状動脈硬化症の進展、不安定化に起因する急性冠症候群の発症に対し、抑制的に作用する可能性を示唆するものである。よりヒトの病態に近い動脈硬化性プラークがすでに存在する動物モデルにおいてリキシセナチドの抗動脈硬化作用を明らかにした報告はいままでになく、学術的に新規性の高い研究であると評価できる。また本研究は、ウサギ動脈硬化モデルを麻酔下に IVUS で観察することによって既存のプラークの変化を経時的に評価できる解析法を確立したという点でも、学術的な意義が高いと思われる。IVUS を用いた本解析法は、今後多くの薬剤や低分子化合物のプラークに対する影響を検討するのに役立つと期待される。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成27年2月18日