

論文の内容の要旨

氏名：黒澤毅文

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 DPP-4 阻害薬リナグリプチンの効果 -血管内エコー法を用いた経時的検討-

目的：DPP-4 (Dipeptidyl peptidase 4) 阻害薬は血糖降下作用以外に、動脈硬化の進展抑制である抗アテローム効果や心血管保護の可能性がある。ヒトの動脈硬化病変に類似の所見を示す遺伝性高コレステロール血症ウサギを DPP-4 阻害薬であるリナグリプチン(LIN)を投与し、血管内エコー (intravascular ultrasound, IVUS) 法で観察し、プラーク量・組織成分の変化および剖検後病理組織を検討した。

方法：10-12 月齢の遺伝性高コレステロール血症ウサギをコントロール群と LIN 投与群の 2 群に分けた。LIN 群は LIN 10mg/kg/day in 0.5% Natrosol、コントロール群は同じ容量の 0.5% Natrosol を 16 週間投与した。IVUS は投与前後の腕頭動脈を観察した。IVUS はプラーク体積を示すグレースケール画像と、組織成分を表示したカラー画像 (iMAPTM) で検討した。2 回目の IVUS 観察後に、安楽死させ観察した血管の病理組織を検討した。

結果：IVUS 解析では、16 週間後の血管体積(Vessel volume)、プラーク体積 (Plaque volume)、%Plaque volume (Vessel volume に対する割合) は 2 群間で同等であった。一方、Baseline から 16 週間後の変化量である Δ Plaque volume、 Δ Vessel volume は LIN 群で有意に減少した。iMAP 解析では LIN 群では Plaque volume 中の Fibrotic の成分が有意に減少し、LIN 群の変化量は Fibrotic、Lipidic、Necrotic volume が有意に減少した。病理組織では、LIN 群はコントロール群と比較して%平滑筋細胞 area および%Fibrotic area で有意差はなかったが、炎症の主体となる%Macrophage area は減少した。

結論：遺伝性高コレステロール血症ウサギに対して LIN 10mg/kg/day を 16 週間投与し、IVUS および病理組織で評価した結果、LIN 群にはプラークの増殖を抑制し、さらにプラーク性状を安定化させる可能性が示された。