

## 論文審査の結果の要旨

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-

審査委員：（主査） 教授 後藤田 卓志

（副査） 教授 逸見 明博 教授 兼板 佳孝

教授 天野 康雄

急性冠動脈症候群（ACS）は動脈内皮肥厚（プラーク）の破綻とそれに続く血栓形成という共通した病態から発症する。そこには、糖尿病、脂質異常や高血圧などの危険因子による慢性炎症が密接に関与している。

DPP-4 阻害薬はインクレチン分解を阻害しグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）を増強させることでグルコース濃度依存的に膵 B 細胞からインスリン分泌を促進させ血糖降下作用を示す以外に、特にリナグリプチンは抗炎症作用として血管内皮機能の改善効果が報告されている。しかし、既に動脈硬化が進行した状態でのリナグリプチン投与によるプラーク量と質の変化を血管内超音波（IVUS）で評価した報告はなかった。本研究では、遺伝性高コレステロール血症ウサギ WHHL-MI を用いて DPP-4 阻害薬によるプラーク量を IVUS にて経時的に評価するとともに、病理組織学的にもプラークの性状やマクロファージなどの炎症性細胞の浸潤程度を検討した。

遺伝性高コレステロール血症ウサギ WHHL-MI（10-12 週齢）をそれぞれ 8 羽用いてリナグリプチン投与群（16 週投与）と対照群に対して IVUS にて腕頭動脈の血管断面積、血管内腔面積および血管内膜プラーク面積からそれぞれの量を計測した。プラーク量はリナグリプチン投与群で有意に減少していた。さらに、組織成分を表示したカラー画像にて血管内皮の線維成分、脂質成分および壊死成分のいずれにも有意な減少を認めた。マクロファージ免疫染色で、マクロファージの相対面積がリナグリプチン投与群では有意に小さかった。

以上の結果から、リナグリプチン投与によりプラーク体積が減少し動脈硬化の進展を抑制できたと考えられた。また、線維成分、脂質成分および壊死成分の減少はプラークの安定化につながると考えられた。つまり、リナグリプチンは遺伝性高コレステロール血症ウサギ WHHL-MI において慢性炎症状態にある動脈硬化に対して抗動脈硬化作用と抗炎症作用の双方を示した。

糖尿病患者において厳格な血糖管理を行っても血管障害を有意に減少させることは困難であったが、本研究は DPP-4 阻害薬によって抗動脈硬化作用・抗炎症作用が示されたことは ACS 発症を予防し医療経済の効率化につながる臨床的意義の高い優れた研究であった。

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30年2月28日