

平成 28 年 1 月 4 日

心不全での心筋細胞死（アポトーシス）を制御する新たな責任メカニズムとしての神経代謝制御ホルモングルカゴン様ペプチド 1（GLP-1）/EPAC1/Rap1 シグナルの役割

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）循環器内科学 青山 盛彦（あおやまもりひこ）大学院生・現名古屋掖済会病院、川瀬 治哉（かわせはるや）大学院生、坂東 泰子（ばんどうやすこ）講師、室原 豊明（むろはらとよあき）教授らの研究チームは、マウス心不全モデル(圧負荷心不全：TAC) 及び培養心筋細胞を用いて、既存医薬品である糖尿病治療薬の新規薬効として、心臓保護作用（心筋細胞死抑制作用）を探索したドラッグリポジショニング戦略研究を行い、この過程から心不全時の心筋細胞死（アポトーシス）に関する新たな制御メカニズムを見出しました。神経代謝制御ホルモン GLP-1 は、その最もよく知られる血糖値調節効果とは独立し、細胞内情報伝達物質の一つ cAMP 濃度上昇による心血管保護作用を示すことが知られていますが、心不全での制御メカニズムは不明でした。

本研究チームは、心不全ストレスが血中 GLP-1 濃度を有意に減少することにより、心筋 cAMP 含有量の病的減少を引き起こすことを見出しました。そこで、GLP-1 の分解酵素 DPP 4 活性の特異的阻害剤アログリプチン (ALO) が、心不全での GLP-1 の病的減少を改善できると仮説し、検証したところ、心不全時の病的血中 GLP-1 濃度減少と関連する心臓リモデリング（=病的組織変化）やアポトーシスの有意な改善が認められました。更に、GLP-1 依存性 cAMP 活性化経路の標的分子として従来考えられていた cAMP 依存性キナーゼ（A キナーゼ）は、抗アポトーシス効果とは無関係で、別の cAMP 依存性活性化分子 exchange proteins directly activated by cAMP (EPAC) と低分子量 G タンパク質 Rap1 の活性化依存性により制御されることを見出しました。

本研究の成果により、GLP-1 血中濃度が新たな心不全病態評価の指標となり得ること、さらに、EPAC1/Rap1 経路が新たな心不全治療薬開発の標的分子となり得ることへの臨床展開が期待されます。

本研究成果は、Circulation Heart Failure 誌（1 月 1 日付の電子版）に掲載されました。

心不全での心筋細胞死（アポトーシス）を制御する新たな責任メカニズムとしての神経代謝制御ホルモングルカゴン様ペプチド1（GLP-1）/EPAC1/Rap1 シグナルの役割

【ポイント】

- 心不全マウスモデルにおいて、「神経代謝制御ホルモンである GLP-1 血中濃度が病的に低下していること」が、心筋細胞のアポトーシスの原因となることを新たに見出しました。
- GLP-1 の分解・不活性化酵素である Dipeptidyl peptidase4 (DPP4) 活性の阻害により、心不全での血中 GLP-1 濃度低下並びに心筋細胞のアポトーシスが改善しました。
- GLP-1 による心筋アポトーシス抑制メカニズムは、GLP-1 による心筋細胞の環状 AMP 濃度上昇とそれにつづく EPAC1/Rap1 シグナル経路活性化が必須であり、この経路はこれまで考えられていた環状アデノシン 1 リン酸(cAMP)依存性キナーゼ活性化経路とは独立してアポトーシス抑制を制御していることを明らかにしました。

【背景】

糖尿病により心不全や心筋梗塞など心臓病発症リスクは2倍以上になることが古くから知られており、2008年に米国管理当局（FDA）は、糖尿病治療薬の投与がすべての患者において心臓病発症リスクを増加させないこと（＝心血管安全性）を臨床試験において確認する必要があることを公的に推奨しています。

神経代謝制御ホルモン GLP-1 は、その最もよく知られている作用である血糖値調節効果によって糖尿病治療薬としても応用されてきましたが、その糖代謝調節効果とは独立して、細胞内情報伝達制御物質 cAMP 濃度を上昇させることにより心血管保護作用を示すことも報告されています。しかし、GLP-1 の心不全における病態メカニズムや、GLP-1 自体の心血管安全性については不明な点が多く残されていました。

【研究成果】

本研究チームは、神経代謝制御ホルモンである GLP-1 血中濃度が心不全ストレス時に低下するという現象を発見し、この病的な現象が、心不全時の心筋細胞死の原因となるという病的意義をもつこと、また、これらは糖尿病治療薬 DPP4 阻害剤による GLP-1 濃度上昇効果により、改善することを明らかにしました。更に、GLP-1 が心不全における重要な細胞死（アポトーシス）調節機構である cAMP シグナリングを活性化し、その下流分子は従来想定されていた cAMP 依存性キナーゼ（A キナーゼ）ではなく、EPAC1/Rap1 経路が GLP-1 の抗アポトーシス作用には不可欠であることを明らかにしました。

図 1. 心不全における GLP-1/環状 AMP 活性化シグナル経路

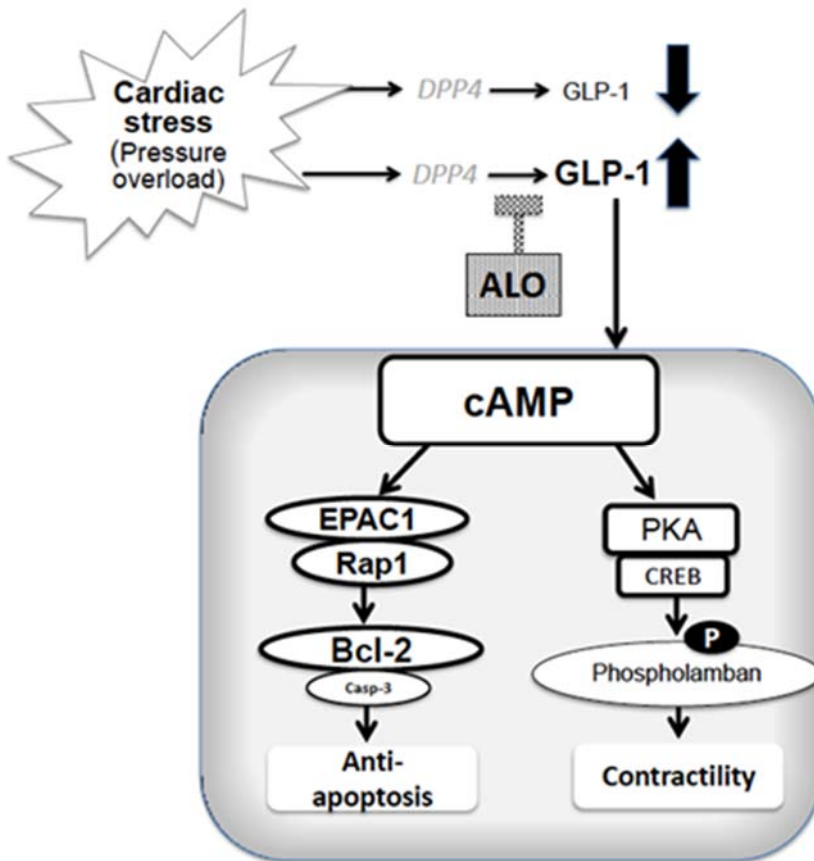
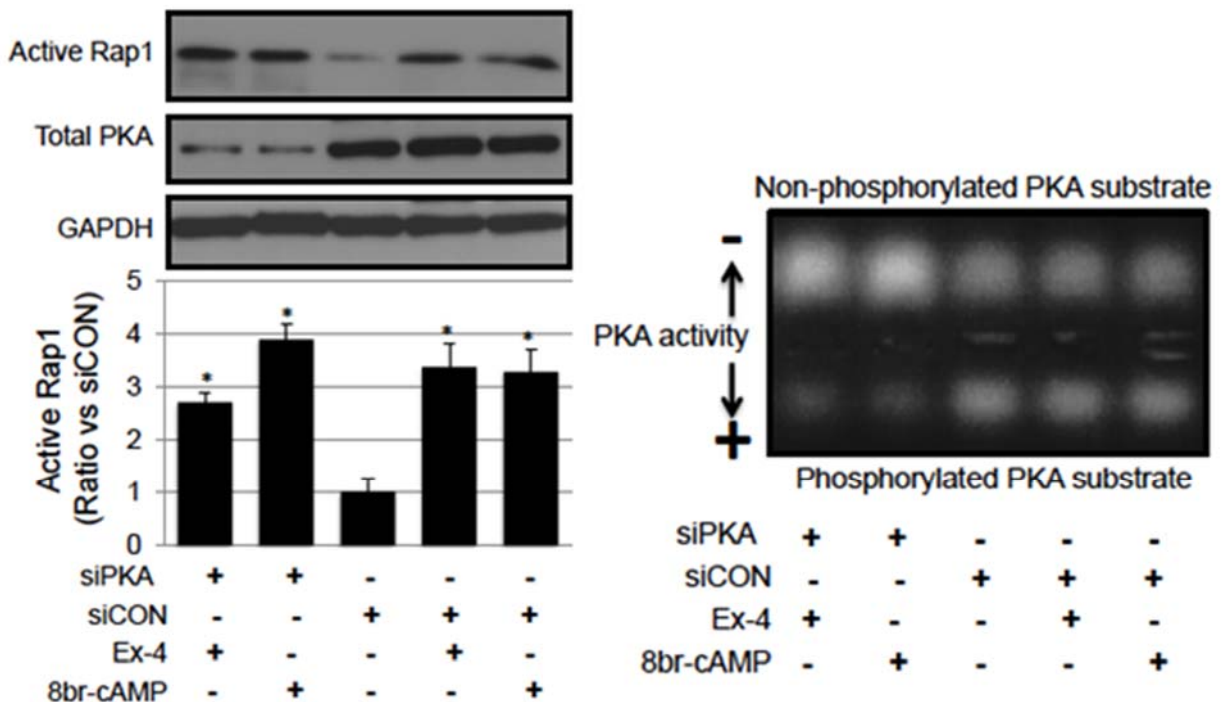


図 2. GLP-1 は A キナーゼとは独立して Rap1/EPAC1 系を活性化する



【今後の展開】

本研究の成果は、糖尿病治療薬 GLP-1 製剤や DPP4 阻害剤の心不全に対する心血管安全性を細胞レベルで証明したのみならず、GLP-1 血中濃度が新たな心不全病態診断評価の指標となり得ること、さらに EPAC1/Rap1 経路が新たな心不全治療薬開発の標的分子となりうることへの臨床展開が期待されます。

【用語説明】

大動脈結紮により生じる血圧負荷により発生する心不全モデル (TAC):

臨床的に心不全は、心臓に対する圧負荷（例、高血圧や心臓弁膜症）や容量負荷（例、循環血漿量の病的増加）によって生じることが知られている。マウスにおける圧負荷心不全モデルは、一般的に、大動脈の心臓に近い弓部で結索する (Trans Aortic Constriction; TAC) という外科処置を加えることにより作成するモデルで、これにより高度の心筋肥大や心臓線維化といった心臓リモデリングや、心臓での細胞死（アポトーシス）の増加が生じることが知られている。

【発表雑誌】

Morihiko Aoyama, Haruya Kawase, Yasuko K Bando, Akio Monji, Toyooki Murohara. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibition Alleviates Shortage of Circulating Glucagon-like Peptide-1 in Heart Failure and Mitigates Myocardial Remodeling and Apoptosis via the EPAC1/Rap1 Axis. *Circulation Heart Failure*. (2016年1月1日オンライン版)

【English ver.】

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical_en/res/ResearchTopics/2015/GLP_1_20160104en.pdf