

平成 28 年 7 月 13 日

糖尿病治療薬 Dipeptidyl peptidase-4 阻害薬の高血圧病態に対する影響：アンジオテンシン II—Na⁺/H⁺交換輸送体 1 (NHE-1) 依存性系路の役割

糖尿病治療薬は、本来の血糖降下作用とは独立して心血管安全性（＝心血管病を悪化させないこと）を検証することが、アメリカ食品医薬局（FDA）から推奨されています。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 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、糖尿病治療薬 DPP4 阻害薬の高血圧病態に対する影響を自然発症高血圧ラット（SHR）において検証したところ、①DPP4 阻害薬には、SHR の高血圧を正常化する作用があるものと血圧には影響しないものがある。②SHR では、血圧上昇ホルモンであるアンジオテンシン II (AngII) 濃度が高値であり、DPP4 阻害薬による高血圧改善作用には、この病的血中 AngII 上昇の正常化が寄与している。③AngII 濃度の正常化は、血圧改善効果のみならず、高血圧性心不全によるうっ血や心臓リモデリング（心筋肥大・心臓線維化）も改善する。以上 3 つのことが、明らかになりました。

また、AngII 依存性心筋細胞肥大制御メカニズムについて、培養心筋細胞を用いて検証したところ、AngII は、心筋細胞のナトリウム-プロトン交換体分子タイプ 1 (NHE-1) の発現を亢進し、NHE-1 依存性に心筋肥大シグナルを制御することを新たに見出しました。SHR ラット心臓においても、NHE-1 発現変化を検証したところ、正常血圧ラットに比較して、明らかな NHE-1 発現の増加を認めました。

本研究により、DPP4 阻害薬の高血圧病態に対する安全性が確認されたのみならず、DPP4 阻害薬の中には、おそらくその構造上の特徴差に起因する drug specific effect を介して、流血中の AngII 濃度を正常化する可能性を示しました。さらに、高血圧性心リモデリングの分子病態メカニズムとして、AngII 依存性 NHE-1 発現亢進の関与が初めて明らかになりました。

本研究成果は、「Journal of Molecular and Cellular Cardiology」（2016 年 6 月 30 日の電子版）に掲載されました。

糖尿病治療薬 Dipeptidyl peptidase-4 阻害薬の高血圧病態に対する影響： アンジオテンシン II—Na⁺/H⁺交換輸送体 1 (NHE-1) 依存性系路の役割

ポイント

- 糖尿病治療薬 Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) 阻害薬が、本来の血糖降下作用とは独立して高血圧病態に対し、影響するか否かを高血圧ラットモデル(SHR)で検証した。
- 高血圧ラットでは、血圧上昇ホルモンであるアンジオテンシン II 濃度が高値であること、DPP4 阻害薬の中にはアンジオテンシン II 濃度の正常化を介してラットモデルの高血圧、並びに高血圧性心不全を改善するものがあることを示した。
- アンジオテンシン II は、心筋細胞内のナトリウム-プロトン交換体分子タイプ 1 (NHE-1) の発現亢進を介して、心筋細胞肥大を制御していた。これが、高血圧性心肥大の原因の一つである可能性を見出した。

1. 背景

糖尿病治療薬は、本来の血糖降下作用とは独立して、心血管安全性（＝心血管病を悪化させないこと）を担保することがアメリカ食品医薬局（FDA）から推奨されています。その理由は、糖尿病において高率に心血管病が合併し、心血管病の合併は糖尿病患者の生命予後を悪化させる大きな要因となるためです。Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) 阻害薬は、現在国内外で最も多く処方されている糖尿病治療薬の一つであり、実際これまで、DPP4 阻害薬の心血管疾患に対する影響は基礎・臨床研究により、数多く報告されてきました。しかしながら、高血圧病態（血圧の病的上昇とそれに伴う心臓リモデリング）に対する DPP4 阻害薬の影響に関しては、不明な点が多いことが現状です。

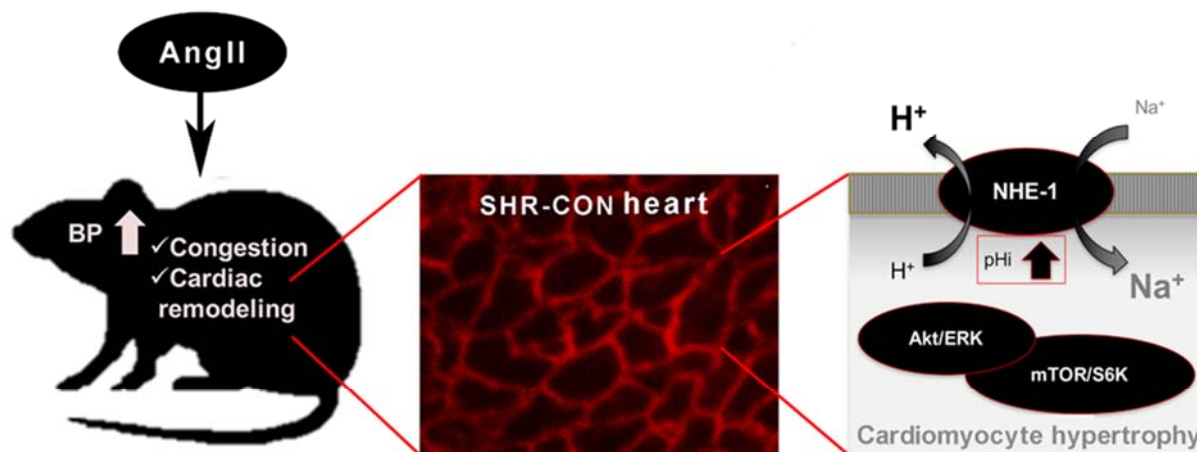
2. 研究成果

自然発症高血圧ラット (SHR) に 2 種類の異なる DPP4 阻害薬を経口投与 (4 週間) し、血圧に対する影響を評価しました。血圧に対する効果をより正確に記録するために、心臓カテーテル検査による観血的検査を実施しました。その結果、DPP4 阻害薬には SHR の高血圧を改善するものと影響しないものがあることが明らかとなりました。

重症の高血圧が常態化すると心臓にも悪影響が及び、心不全・心臓リモデリング（心筋肥大と心臓線維化）状態をきたすことが知られています。この病態が再現されている動物モデル SHR において、血圧の病的上昇とそれに伴う心臓リモデリングは血中 AngII 濃度の異常増加が原因の一つであり、DPP4 阻害薬による SHR の高血圧改善作用には、病的血中 AngII 上昇の正常化が寄与していることを見出しました。また、この DPP4 阻害薬による AngII 濃度と高血圧の改善が、高血圧性心臓リモデリングを改善することも明らかになりました。

さらに、DPP4 阻害薬による高血圧改善効果に、うっ血性心不全の改善効果も伴ったことから、AngII の高血圧性心不全に対する作用には、細胞内外のナトリウム(Na⁺)制御分子が関わりと仮説し、ナトリウム-プロトン交換体タイプ 1 (NHE-1) が、その制御分子のひとつであるか否かを検証しました。培養心筋細胞に対して AngII を直接作用させたところ、心筋 NHE-1 発現が、メッセンジャーRNA(mRNA)及び蛋白レベルいずれにおいても有意に増加することを確認しました。また、

培養心筋細胞での NHE-1 の mRNA 発現を RNA silencing 技術により予め欠失させたところ、AngII 依存性に通常活性化される一連の心筋肥大シグナル(Akt, MAPK, mTOR, S6K)や心不全マーカー発現 (BNP, MYH7) は、抑制されることが明らかとなりました。



3. 今後の展開

本研究は、DPP4 阻害薬の高血圧病態に対する安全性を評価したことのみならず、DPP4 阻害薬の中には、おそらくその構造上の特徴差に起因する drug specific effect を介して、流血中の AngII 濃度正常化に寄与する可能性を示しました。また本研究から、これまで機序不明な点の多かった高血圧性心不全の分子病態メカニズムの 1 経路として、アンジオテンシン II 依存性の NHE-1 発現亢進が関与することが初めて明らかになりました。NHE-1 は、心筋細胞内酸性度を制御する機能を有することから、NHE-1 活性制御薬の抗心筋リモデリング作用への期待や、NHE-1 のみならず、心筋細胞内酸性度変化を制御する薬剤が心筋肥大改善効果をもたらす可能性を示唆しており、新たな創薬ターゲットとなりうる知見であると考えられます。

4. 用語説明

自然発症高血圧ラット (Spontaneously Hypertensive Rat; SHR)

高血圧を呈する Wistar-Kyoto ラット同士を交配させることによって得ることのできる、本態性高血圧症の動物モデル。収縮期血圧は週齢とともに増加し、18 週齢では 250mmHg に達すると報告されている。心臓に対する圧負荷によって心筋肥大や心臓線維化といった心臓リモデリングが生じる。

Na⁺/H⁺交換輸送体 1 (NHE-1)

細胞膜に存在するタンパクで、活性化すると細胞内に Na⁺イオンを取り込み、細胞外へ H⁺イオンを排出する。これによって細胞内 pH は上昇する。

5. 発表雑誌

Kawase H, Bando YK, Nishimura K, Aoyama M, Monji A, Murohara T. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor ameliorates hypertensive cardiac remodeling via angiotensin-II/sodium-proton pump exchanger-1 axis. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2016 Jun 30. pii: S0022-2828(16)30218-8. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.06.066. [Epub ahead of print]

English ver.

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical_en/res/ResearchTopics/2016/dpp4_20160713en.pdf