

(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 山本 薫

〔題名〕

Effects of pemafibrate on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus: a pilot study

(パイロットスタディによる2型糖尿病患者の左室拡張機能に対するペマフィブラートの効果の検討)

〔要旨〕

糖尿病性心筋症(DCM)は、左室拡張機能障害を特徴とする心不全の一病型であると考えられている。DCMを発症する機序の一つとして心筋でのエネルギー基質利用の変化があるとされている。最近のマウスを用いた研究などでは、PPAR α の活性化の低下が脂肪毒性あるいは脂肪蓄積性心筋症の発症や進展に関わっていることが報告されている。一方、ヒトを対象としたPPAR α のアゴニストであるフェノフィブラートの投与では拡張機能障害の明らかな改善が得られなかったことが報告されている。そこで我々は選択的PPAR α モジュレーターであるペマフィブラートに着目し、2型糖尿病(T2D)患者に対してペマフィブラートを投与することで拡張機能の改善が得られるのではないかと仮説を立て、パイロットスタディを行なった。高中性脂肪血症を有するT2D患者17名をスクリーニングし8~16週間ペマフィブラート0.1mgを1日2回投与した。服薬率が低かった症例などを除外した計14名を解析対象とし、投与前後における心エコー検査や血液生化学検査の変化を解析した。心エコー検査において拡張期初期の最大弁輪速度(e')は投薬後で有意に増加し、拡張期初期充満速度と e' の比(E/e')は有意に減少した。 e' の増加は空腹時血糖および血中遊離脂肪酸の変化と有意な相関が認められたが、空腹時血糖や血中遊離脂肪酸が変化しないもしくは増加した方が、 e' が増加することがわかった。本研究はT2D患者において左室拡張機能に対するペマフィブラートの影響を分析した最初の研究である。今回の研究により、ペマフィブラートが直接的な血糖コントロールを介することなくPPAR α の活性化を介してDCM初期の進行を防止し、左室拡張機能が改善することが示唆された。

本研究は少数例によるパイロット研究であり、DCMと心筋代謝の詳細な関係を解明するために今後更なる研究が必要である。

学位論文審査の結果の要旨

令和6年2月21日

報告番号	医博甲第1691号	氏名	山本 薫
論文審査担当者	主査教授	高見 太郎	
	副査教授	朝霧 成孝	
	副査教授	太田 康晴	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Effects of pemafibrate on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus: a pilot study (パイロットスタディによる2型糖尿病患者の左室拡張機能に対するペマフィブラートの効果の検討)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Effects of pemafibrate on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus: a pilot study (パイロットスタディによる2型糖尿病患者の左室拡張機能に対するペマフィブラートの効果の検討)			
掲載雑誌名 Diabetology International 第14巻 第4号 P. 434 ~ 439 (2023年10月掲載)			
著者 (全員を記載) Kaoru Yamamoto, Yasuharu Ohta, Akihiko Taguchi, Masaru Akiyama, Hiroko Nakabayashi, Yuko Nagao, Hatanaka Ryoko, Yasuaki Wada, Takeshi Yamamoto, Masafumi Yano, Yukio Tanizawa			
(論文審査の要旨)			
<p>糖尿病性心筋症 (DCM) は、左室拡張機能障害を特徴とする心不全の一病型であると考えられている。DCMの発症機序の一つとして心筋でのエネルギー基質利用の変化が想定されており、マウスを用いた研究ではPPARαの活性化の低下が脂肪蓄積性心筋症の発症や進展に関与することが報告されている。一方、ヒトを対象としたPPARαのアゴニストであるフェノフィブラートの投与では拡張機能障害の明らかな改善は得られていない。我々は選択的PPARαモジュレーターであるペマフィブラートに着目し、2型糖尿病(T2D)患者に対してペマフィブラートを投与することで拡張機能の改善が得られるのではないかという仮説を立て、パイロットスタディを行なった。高中性脂肪血症を有するT2D患者17名をスクリーニングし、8~16週間にわたってペマフィブラート0.1mgを1日2回で投薬を行った。服薬率が低かった症例などを除外した計14名を解析対象とし、投与前後での心エコーによる拡張機能、血液生化学検査の変化を解析した。心エコー検査において拡張期初期の最大弁輪速度 (e') は投薬後で有意に増加し、拡張期初期充満速度と e' の比 (E/e') は有意に減少した。e' の増加は空腹時血糖および血中遊離脂肪酸の変化と有意な相関が認められたが、空腹時血糖や血中遊離脂肪酸が変化しないもしくは増加した方が、e' がより増加することがわかった。本研究により、PPARαの活性化を介してDCM初期の進行を防止し、左室拡張機能が改善することが示唆された。</p>			
<p>本研究はT2D患者において左室拡張機能に対するペマフィブラートの効果を分析した初めての研究であり、直接的な血糖コントロールを介することなく早期の拡張機能を改善し、糖尿病心筋症の発症を予防する可能性が示唆された。臨床的に意義のある知見が示されており、学位論文として価値があると認められた。</p>			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。