

論 文 内 容 要 旨

題目 Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, ameliorates endothelial dysfunction and atherogenesis in normoglycemic apolipoprotein-E deficient mice

(DPP-4 阻害薬のひとつリナグリプチンは、正常血糖アポリポ蛋白 E 欠損マウスにおける血管内皮機能を改善し、動脈硬化を抑制する)

著者 Hotimah Masdan Salim, Daiju Fukuda, Yasutomi Higashikuni, Kimie Tanaka, Yoichiro Hirata, Shusuke Yagi, Takeshi Soeki, Michio Shimabukuro, Masataka Sata

平成 28 年 4 月発行 Vascular Pharmacology 第 79 巻
16 ページから 23 ページに発表済

内容要旨

【背景】

dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬は、DPP-4 による glucagon-like peptide (GLP)-1 の分解を抑制することで、インスリンの分泌を増加させ、血糖値を低下させる。近年の研究で GLP-1 が血糖値非依存的に抗炎症効果を持つことが報告されており、DPP-4 阻害薬が血糖値非依存的抗動脈硬化作用を持つことが考えられた。そこで、今回の研究では、DPP-4 阻害薬の 1 つであるリナグリプチンが動脈硬化病変に与える影響を、正常血糖動脈硬化モデルマウスである apolipoprotein E (ApoE) 欠損マウスを用いて検討した。

【方法と結果】

西洋食負荷を行った 8 週齢の雄性 ApoE 欠損マウスに対しリナグリプチン (10 mg/kg/day) の一日一回強制経口投与を 20 週間行った。リナグリプチン投与群と非投与群の間で血糖値や血中脂質レベル、血圧に差は認められなかった。リナグリプチン投与群は非投与群に比べて、大動脈における SudanIV 染色で検討した動脈硬化病変の進展が有意に抑制された ($P < 0.01$) だけでなく、組織学的検討により、脂質沈着が減少 ($P < 0.05$)、VCAM-1 や MCP-1 などの炎症性物質の発現も低下していた ($P < 0.05$)。大動脈から抽出した RNA を用いた定量的 RT-PCR の結果においても、リナグリプチンは、マクロファージマーカーの F4/80 ($P < 0.05$) や

様式 (8)

VCAM-1 ($P < 0.05$) などの炎症性物質の発現を低下させることが明らかになった。

次に同様のリナグリプチン投与を7週齢から16週齢まで行った。16週齢時に胸部大動脈標本を採取し、アセチルコリンやニトロプルシドに対する血管弛緩反応を検討した。高脂血症モデルである ApoE 欠損マウス (非投与群) は野生型マウスに比べて、アセチルコリン反応性の血管内皮細胞依存性血管弛緩反応が低下していたが、リナグリプチン投与群は非投与群に比べて、有意にそれを改善した。ニトロプルシドに対する血管平滑筋細胞依存性血管弛緩反応は、3群間で差を認めなかった。また、リナグリプチン投与群は非投与群に比べ、大動脈における酸化ストレス増大に関与する Nox2 の発現が低下し ($P < 0.05$)、全身の酸化ストレスの指標となる尿中 8-OHdG 濃度も、有意に低かった ($P < 0.05$)。今回の検討において、リナグリプチン投与群は非投与群に比べ、有意に血中 GLP-1 濃度が高値であることが確認された ($P < 0.01$)。

in vivo 実験で得られた結果を *in vitro* で検証するため、酸化ストレスを増大させる飽和脂肪酸の1つであるパルミチン酸を用いて、野生型マウスの大動脈標本を刺激したところ、パルミチン酸は血管内皮依存性血管弛緩反応を悪化させたが、GLP-1 アナログの1つである exendin-4 (Ex-4) の存在下ではそれが抑制された。また、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞をパルミチン酸で刺激すると、血管内皮機能の指標となる eNOS/Akt 経路のリン酸化は低下し、逆に VCAM-1 や MCP-1 の発現は増加したが、Ex-4 の存在下では、これらの反応が有意に軽減した。

【結語】

DPP-4 阻害薬であるリナグリプチンは、血中 GLP-1 濃度を増加させ、血糖値非依存的に血管内皮機能の悪化を抑制することで、動脈硬化病変の形成と不安定化を抑制することが示され、そのメカニズムとして酸化ストレスの減弱が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報告番号	甲医第 1311 号	氏 名	Hotimah Masdan Salim
審査委員	主査 玉置俊晃 副査 赤池雅史 副査 松久宗英		

- 題目** Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, ameliorates endothelial dysfunction and atherogenesis in normoglycemic apolipoprotein-E deficient mice
 (DPP-4 阻害薬リナグリプチンは、正常血糖アポリポ蛋白 E 欠損マウスにおける血管内皮機能を改善し、動脈硬化を抑制する)
- 著者** Hotimah Masdan Salim, Daiju Fukuda, Yasutomi Higashikuni, Kimie Tanaka, Yoichiro Hirata, Shusuke Yagi, Takeshi Soeki, Michio Shimabukuro, Masataka Sata
 平成 28 年 4 月発行 *Vascular Pharmacology* 第 79 巻第 4 号 16 ページから 23 ページに発表済
 (主任教授 佐田政隆)
- 要旨** Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬は、DPP-4 による glucagon-like peptide (GLP)-1 の分解を抑制することで、インスリンの分泌を増加させ、血糖値を低下させる。近年の研究で GLP-1 が血糖値非依存的に抗炎症効果を持つことが報告されており、DPP-4 阻害薬が抗動脈硬化作用を持つことが考えられた。
 申請者らは、DPP-4 阻害薬リナグリプチン(10 mg/kg/day)を、正常血糖動脈硬化モデルマウスである apolipoprotein E (ApoE) 欠損マウスに、20 週間投与して動脈硬化病変を定量化した。同様に、リナグリプチンを 7 週齢から 16 週齢まで投与し、内皮依存性弛緩反応を検討した。また、パルミチン酸が大動脈に与える酸化ストレスに対する、GLP-1 アナログ exendin-4 (Ex-4) の影響を検討した。
 得られた結果は以下の通りである。

- 1) リナグリプチン投与群は非投与群に比べて、大動脈における動脈硬化病変の進展が有意に抑制された ($P < 0.01$)。また、動脈硬化巣における脂質沈着が減少し ($P < 0.05$)、大動脈における F4/80 ($P < 0.05$) や VCAM-1 ($P < 0.05$) などの炎症性物質の発現が低下した。
- 2) リナグリプチンは、ApoE 欠損マウスの障害された内皮依存性血管弛緩反応を有意に改善した ($P < 0.05$)。
- 3) リナグリプチンは、血中 GLP-1 濃度を有意に上昇させた ($P < 0.01$)。
- 4) パルミチン酸は、内皮依存性血管弛緩反応を悪化させたが、Ex-4 はそれを抑制した。また、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞をパルミチン酸で刺激すると、eNOS/Akt 経路のリン酸化は低下し ($P < 0.05$)、逆に VCAM-1 や MCP-1 の発現は増加したが ($P < 0.01$)、Ex-4 は、これらの反応を有意に軽減した ($P < 0.05$)。
- 5) リナグリプチンは、大動脈における NADPH オキシダーゼサブユニットの発現や 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine の尿中排泄量を有意に低下させた ($P < 0.05$)。

以上の結果から、DPP-4 阻害薬であるリナグリプチンが、血中 GLP-1 濃度を増加させ、血糖値非依存的に血管内皮機能を改善することで、動脈硬化病変の形成と不安定化を抑制することが示された。そのメカニズムとして酸化ストレスの減弱が示唆された。本研究は、糖尿病大血管合併症予防法の開発に寄与すると考えられ、その意義は大きく、学位授与に値すると判定した。