

論文内容要旨(甲)

Glucagon-like peptide-1 suppress the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells: implications for preventive effects on atherosclerosis

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は血管平滑筋細胞の増殖, 遊走を抑制することにより動脈硬化を抑制する

THE SHOWA UNIVERSITY JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES Vol.26 NO.3 2014

内科系内科学糖尿病代謝内分泌内科学分野 友安雅子

先の研究で我々はグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) が ApoE 欠損マウスにおいてマクロファージの泡沫化の抑制を介して動脈硬化の進展を抑制することを明らかにした。今回我々は ApoE 欠損マウスでの血管平滑筋細胞 (VSMC) の形質変換に対する GLP-1 の抑制効果を検討し、又 human VSMC の増殖、遊走に対する GLP-1 の抑制効果を検討した。

17 週の ApoE 欠損マウスに GLP-1 を 4 週間投与したところ、大動脈において形質変換した平滑筋の免疫染色である非筋型ミオシン重鎖 (SMemb) 陽性面積を 33.9% 有意に抑制した ($P < 0.01$)。一方分化型平滑筋細胞である平滑筋型ミオシン重鎖 (SM2) に変化を認めなかった。

Platelet-derived growth factor (PDGF)-BB は human VSMC の増殖を 3 倍有意に促進した。DPP4 阻害薬である PKF-275 は PDGF-BB によって促進された VSMC の増殖を抑制しなかった。GLP-1 (0.1 nmol/L, 1 nmol/L) は PDGF-BB によって促進された VSMC の増殖を 39.1%~49.9% 有意に抑制した ($P < 0.001$)。又、別の実験でも GLP-1 (1 nmol/L) は VSMC の増殖を有意に抑制し、その抑制効果は GLP-1 受容体拮抗薬である Exendin (9-39) (50 nmol/L) の投与で消失した ($P < 0.05$)。GLP-1 受容体作動薬である liraglutide (100 nmol/L) と exendin-4 (100 nmol/L) も GLP-1 と同様に PDGF-BB によって促進された VSMC の増殖をそれぞれ 42.7%、48.6% 有意に抑制した ($P < 0.03$)。PDGF-BB は human VSMC の遊走を 1.7 倍有意に促進した。PKF-275 は PDGF-BB によって促進された VSMC の遊走を抑制しなかった。GLP-1 (1 nmol/L) は PDGF-BB によって促進された VSMC の遊走を 19.3% 有意に抑制した ($P < 0.01$)。又、有意差は認めなかったが GLP-1 (0.1 nmol/L) は PDGF-BB によって促進された VSMC の遊走を 18.8% 抑制した。

今回の研究から GLP-1 が VSMC の遊走・増殖を抑制することがヒト細胞で

も確認された。動脈硬化の発症、進展を抑制する直接作用と考えられる。GLP-1 を使用した糖尿病治療が糖尿病患者における動脈硬化抑制の新しい治療法として期待される。