

論文内容要旨

A Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitor but not incretins suppresses the progression of abdominal aorta aneurysms in angiotensin II infused apolipoprotein-E null mice

Journal of Atherosclerosis and Thrombosis

糖尿病代謝内分泌学分野 小橋 京子

【背景】 インクレチン及び DPP(dipeptidyl peptidase)-4 阻害薬に抗動脈硬化作用のあることが明らかとなりつつある。動脈硬化にさらなる炎症、線維化が加わって発症する腹部大動脈瘤(AAA)に対するインクレチン、及び DPP-4 阻害薬の効果をマウスモデルで調べた。

【方法】 AAA は ApoE 欠損マウスにアンジオテン 2(AII)を投与することで作成した。高脂肪高食塩食で飼育した ApoE 欠損マウスを①生理食塩、②AII、③AII+GLP-1、④AII+GIP、⑤AII+ DPP-4 阻害薬 (MK0626) に割り振った。更に AII+ DPP-4 阻害薬では DPP-4 阻害薬単独とインクレチン受容体アンタゴニスト(pro3 GIP+exendin-9)併用のサブグループを作成した。MK0626 (6mg/kg/日) は食餌に混じて投与した。AII、GLP-1、GIP、インクレチン受容体アンタゴニストは浸透圧ポンプを用いて持続皮下投与した。投薬開始から 4 週間後に大動脈を摘出して AAA および動脈硬化に及ぼす効果を評価した。

【結果】 生理食塩液では AAA 発症を認めなかった。AII 投与により 70%に AAA が発症したが、DPP-4 阻害薬はコレステロール、血圧、血糖を低下させることなく AAA の発症率を約 30%低下させた($p<0.1$)。また AAA サイズを有意に抑制した(動脈瘤径/大動脈径比 : AII 2.8 ± 0.3 vs. AII+ DPP-4 阻害薬 1.8 ± 0.2 , $p<0.05$)。GLP-1 と GIP は AAA 発症率をわずかに低下させたものの、AAA サイズに有意な効果を示さなかつ

た。マッソントリクローム染色では DPP-4 阻害薬は AAA の線維化面積を有意に低下させた($0.08 \pm 0.01 \text{mm}^2$ vs. $0.04 \pm 0.01 \text{mm}^2$, $p < 0.05$)。DPP-4 阻害薬にインクレチン受容体アンタゴニストを併用しても、AAA 発症と AAA サイズの抑制に変化は見られず、DPP-4 阻害薬の効果は維持された。AAA を発症していない胸部大動脈で遺伝子発現の変化を調べたところ、DPP-4 阻害薬は有意にインターロイキン 1 を低下させ、tissue inhibitor of metalloproteinase-2 を増加させた。さらに matrix metalloproteinase-9 も低下させる傾向を示した($p < 0.1$)。オイルレッドで染色される AAA を含む大動脈全体の動脈硬化面積は、AII 投与で著明に増大したが GLP- 1、GIP、DPP-4 阻害薬のいずれも有意な抑制を認めなかった。

【結論】 DPP-4 阻害薬は AII による強力な動脈硬化促進作用を抑制することは出来なかったが、AII 誘発性 AAA の発症と進展をインクレチン非依存性に抑制する効果を有することが示された。