

論 文 内 容 要 旨

題 目 Vildagliptin, a DPP-4 Inhibitor, Attenuates Endothelial Dysfunction and Atherogenesis in Nondiabetic Apolipoprotein E-Deficient Mice

(DPP-4 阻害薬であるビルダグリプチンは、非糖尿病アポリポタンパク質 E 欠損マウスの内皮機能障害と動脈硬化形成を軽減する)

著 者 Kunduziayi Aini, Daiju Fukuda, Kimie Tanaka, Yasutomi Higashikuni, Yoichiro Hirata, Shusuke Yagi, Kenya Kusunose, Hirotsugu Yamada, Takeshi Soeki, Masataka Sata,

令和元年 11 月 15 日発行 International Heart Journal 第 6 巻第 6 号  
掲載済

内容要旨

背景：生活様式の西洋化に伴い糖尿病患者は世界中で増加している。高血糖は血管内皮細胞障害を惹起し、糖尿病性の細小血管障害や大血管障害を引き起こす。これらの血管障害は糖尿病患者の生活の質を低下させるだけでなく、医療経済上も大きな問題となっている。そのため、糖尿病治療において最も重要な点は、これらの血管合併症の予防と考えられる。しかし、現在のところ糖尿病治療による心血管イベント抑制効果については不十分である。

ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害薬は、GLP-1 の分解を阻害し、インスリン分泌を増加させることで、抗糖尿病薬として作用する。近年の研究で、DPP-4 阻害薬は血管機能改善の効果が期待されている。内皮機能不全は動脈硬化の初期段階と報告されており、いかに内皮への障害を抑止するかが重要である。本研究では、非糖尿病アポリポタンパク E 欠損 (ApoE<sup>-/-</sup>) マウスを用いて、DPP-4 阻害薬の 1 つであるビルダグリプチンの内皮機能障害およびアテローム性動脈硬化病変に対する効果を検討した。

方法と結果：非糖尿病 ApoE<sup>-/-</sup>マウスに対し生後 8 週目より西洋食を開始した。同時にビルダグリプチン (50 mg / kg / 日) の投与も行い、20 週および 8 週間これを継続した。20 週間投与後のズダンIV染色において、ビルダグリプチン投与群ではビークル投与群と比較し、大動脈弓部のアテローム硬化性プラークが有意に減少した (P < 0.05)。また、Oil Red O 染色および免疫染色においても、アテローム硬化性プラークへの脂質蓄積 (P < 0.05) およびマクロファージ浸潤 (P = 0.05) が減少した。ビルダグリプチン投与群とビークル投与群の間で、体重・血糖値を含む代謝パラメーターに有意差はなかった。8 週間投与後、マウスから胸部大動脈を摘出し、アセチルコリ

## 様式(8)

ンを用いて内皮依存性血管弛緩反応を、ニトロプルシドを用いて内皮非依存性血管弛緩反応に対するビルダグリプチンの効果を検討した。ビルダグリプチン投与群では、非糖尿病 ApoE<sup>-/-</sup>マウスの内皮依存性血管弛緩反応はベークル投与群と比較し有意に改善した (P < 0.05)。一方、ビルダグリプチンは内皮非依存性血管弛緩反応に影響しなかった。体重・血糖値を含む代謝パラメーターに有意差はなかった。次に、ビルダグリプチンによる内皮機能改善のメカニズムを調べるため、野生型マウスから得られた大動脈リング標本およびヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)を用いた。これらに、リポ多糖 (LPS) の存在下または非存在下における、GLP-1 アナログであるエキセンディン-4 (Ex-4) の効果を検討した。大動脈リング標本での *ex vivo* 試験において、Ex-4 は LPS により誘導される内皮依存性血管機能の障害を有意に改善させた (P < 0.01)。さらに、HUVEC を用いた試験では、LPS により減少した Ser1177 での eNOS のリン酸化が有意に増加した (P < 0.05)。

結論：ビルダグリプチンは、非糖尿病 ApoE<sup>-/-</sup>マウスにおける内皮機能不全の発症およびアテローム性動脈硬化病変の発生を抑制した。また、GLP-1 依存性の内皮機能改善効果が、ビルダグリプチンの抗動脈硬化作用のメカニズムと考えられた。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1437</b> 号	氏名	Kunduziayi Aini
審査委員	主査 赤池 雅史 副査 松久 宗英 副査 栗飯原 賢一		

**題目** Vildagliptin, a DPP-4 Inhibitor, Attenuates Endothelial Dysfunction and Atherogenesis in Nondiabetic Apolipoprotein E-Deficient Mice  
 (DPP-4 阻害薬であるビルダグリプチンは、非糖尿病アポリポタンパク質 E 欠損マウスの内皮機能障害と動脈硬化形成を軽減する)

**著者** Kunduziayi Aini, Daiju Fukuda, Kimie Tanaka, Yasutomi Higashikuni, Yoichiro Hirata, Shusuke Yagi, Kenya Kusunose, Hirotsugu Yamada, Takeshi Soeki, Masataka Sata  
 令和元年11月15日発行 International Heart Journal 第60巻第6号 1421-1429 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-1 (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 阻害薬ビルダグリプチン(50 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8週齢から20週間投与して動脈硬化病変を定量化した。同様に、ビルダグリプチンを8週齢から8週間投与して、内皮依存性弛緩反応を検討した。また、lipopolysaccharide (LPS) による大動脈内皮機能障害に対する

GLP-1 受容体作動薬 exendin-4 (Ex-4) の効果を検討した。

得られた結果は以下の通りである。

- 1) ビルダグリプチンは、西洋型食餌投与下の ApoE 欠損マウスの血糖値に影響しなかった。
- 2) ビルダグリプチン投与群では非投与群に比べて、28 週齢における ApoE 欠損マウスの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 ( $P < 0.05$ ) や vascular cell adhesion molecule-1 の発現 ( $P < 0.05$ ) は有意に減少し、マクロファージの浸潤 ( $P = 0.05$ ) は減少傾向を認めた。
- 3) ビルダグリプチンは、16 週齢における 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 ( $P < 0.05$ )。
- 4) LPS は、野生型マウス由来大動脈の内皮依存性血管弛緩反応を障害したが、Ex-4 はこれを軽減させた。
- 5) ヒト臍帯静脈血管内皮細胞を LPS で刺激すると、内皮型一酸化窒素合成酵素のリン酸化が減少する傾向があったが、Ex-4 はこれを有意に改善させた ( $P < 0.05$ )。

以上の結果から、DPP-4 阻害薬であるビルダグリプチンが、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を抑制することが示された。本研究は、動脈硬化予防法の開発に寄与すると考えられ、その臨床的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。