

# Dipeptidyl-Peptidase-4 Inhibitor, Alogliptin, Attenuates Arterial Inflammation and Neointimal Formation After Injury in Low-Density Lipoprotein (LDL) Receptor-Deficient Mice

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2017-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 秋田, 耕嗣 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002060">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002060</a>

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1891 号

## Dipeptidyl-Peptidase-4 Inhibitor, Alogliptin, Attenuates Arterial Inflammation and Neointimal Formation After Injury in Low-Density Lipoprotein (LDL) Receptor-Deficient Mice

(DPP4 阻害薬のアログリプチンは LDL 受容体欠損マウスにおいて動脈の炎症を軽減し血管傷害後の新生内膜形成を抑制する)

秋田 耕嗣 (あきた こうじ)

博士 (医学)

### 論文内容の要旨

近年の研究で dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬には動脈硬化を抑制する効果があることが報告されているが、DPP-4 阻害薬が血管傷害後の炎症及び新生内膜形成に及ぼす影響についてはまだよく知られていない。本研究では動脈硬化モデルである LDL 受容体欠損マウスを用いて DPP-4 阻害薬であるアログリプチンの抗炎症作用を検証した。

方法としては、カフ傷害モデルを使用してマウスの大腿動脈に傷害を与え、2 週間後の新生内膜形成をアログリプチンの経口投与群 (20 mg/kg/日) と生理食塩水の経口投与群で比較した。絶食時の血糖値、コレステロール値、及び血圧値は 2 群間に差はなく、アログリプチン投与群の血中 GLP-1 濃度は生理食塩水投与群に比較して有意に上昇していた ( $22.2 \pm 1.9$  versus  $15.6 \pm 0.9$  pg/mL;  $P < 0.05$ )。アログリプチン投与群における傷害血管の新生内膜形成は、生理食塩水投与群に比較して有意に減少していた (新生内膜面積:  $1087 \pm 127$  versus  $1896 \pm 140$   $\mu$  m<sup>2</sup>;  $P < 0.001$ 、新生内膜/中膜面積比:  $0.08 \pm 0.01$  versus  $0.16 \pm 0.02$ ;  $P < 0.001$ )。

免疫染色から、アログリプチン投与により細胞増殖の抑制 (proliferating cell nuclear antigen-positive nuclei 陽性細胞の減少  $P < 0.001$ )、血管平滑筋の割合の減少 ( $\alpha$ -SMA-positive cells の減少;  $P < 0.001$ )、血管への炎症細胞浸潤の減少 (lymphocyte antigen 6 complex-positive cells 減少;  $P < 0.05$ )、tumor necrosis factor- $\alpha$  の発現の減少 ( $P < 0.05$ )、そして NF- $\kappa$ B のリン酸化の減少を認めた ( $P < 0.05$ )。アログリプチン投与群の傷害血管内における mRNA 発現レベルは、tumor necrosis factor - $\alpha$  (0.5 倍  $P < 0.05$ )、monocyte chemoattractant protein 1 (0.3 倍  $P < 0.01$ )そして、interleukin-1 $\beta$  (0.2 倍  $P < 0.05$ )で減少していた。以上、動脈硬化モデルである LDL 受容体欠損マウスにおいて、アログリプチンは血糖やコレステロール代謝への作用とは独立して、炎症および平滑筋増殖を抑制することで新生内膜形成を減少させた。