

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月20日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590831

研究課題名（和文） 小腸ホルモン、インクレチンを用いた糖尿病性大血管障害の治療戦略

研究課題名（英文） Therapeutic Strategy of Diabetic Macroangiopathy using the Gut Hormone Incretin

研究代表者

渡部 琢也 (WATANABE TAKUYA)

東京薬科大学・生命科学部・教授

研究者番号：30297014

研究成果の概要（和文）：

本研究は、最新の糖尿病治療であるインクレチン療法、すなわち DPP-4 阻害剤および GLP-1 アナログ製剤の血糖降下以外の抗動脈硬化作用を明らかにした。この多面的薬理作用は、糖尿病の合併症である動脈硬化に起因する大血管障害（冠動脈疾患、脳血管疾患、閉塞性動脈硬化症）の予防にも有用であることを示した。その作用機序として、GLP-1 および GIP が各々に血管壁細胞（血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、単球/マクロファージ）に対し、細胞膜上に存在する GLP-1 受容体および GIP 受容体を介して細胞内の cAMP の活性化を起し、動脈硬化を抑制したと考えられた。

研究成果の概要（英文）：

The present study shows that incretin-based therapy using DPP-4 inhibitors and GLP-1 analogs, new treatment of diabetes, exerts anti-atherosclerotic effects, other than glucose lowering effect, leading to the prevention of diabetic macroangiopathy (coronary artery disease, cerebrovascular disease, and arteriosclerosis obliterans). The pleiotropic effects are attributed to anti-atherogenesis of GLP-1 and/or GIP on vascular cells, such as endothelial cells, vascular smooth muscle cells, and monocytes/macrophages, *via* individual receptors followed by cAMP activation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：分子血管病態学

1. 研究開始当初の背景

小腸から分泌されるインクレチンホルモンには Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) お

よび Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) の 2 種類があるが、血中の Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) によって

分解されてしまう。インクレチンは膵臓に10%しか到達できないが、インスリン分泌を促し、食後高血糖を抑制する。最近、インクレチン製剤、GLP-1 Analog (分解されにくい誘導体) および DPP-4 阻害剤が新しい糖尿病治療薬として臨床では注目の的である。

2. 研究の目的

糖尿病の合併症には、動脈硬化に起因する大血管障害 (冠動脈疾患、脳血管疾患、閉塞性動脈硬化症) がある。インクレチン製剤には、血糖降下作用以外に抗動脈硬化作用という多面的薬理作用があることを証明した。インクレチン製剤が、血管壁細胞を構成する血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、マクロファージに直接働き動脈硬化を抑制するメカニズムは、個々の細胞のインクレチン受容体やシグナル伝達を介して動脈硬化を誘導する遺伝子発現の抑制に起因することを解明した。このように、インクレチン製剤に新たな効能を追加し、糖尿病およびその合併症の予防治療に役立つことを示した。

3. 研究の方法

1型糖尿病モデルとしてストレプトゾトシン誘発性糖尿病発症アポE欠損マウス、2型糖尿病モデルには db/db マウスを用いた。両動物に GLP-1、GIP、Liraglutide (GLP-1 Analog) を浸透圧ポンプで、Vildagliptin (DPP-4 阻害剤) を飲水に混ぜて各々4週間投与した。マウス大動脈の動脈硬化病変、マクロファージ浸潤、血管平滑筋細胞増殖の解析、浸出性腹腔マクロファージにおけるインクレチン受容体発現、酸化LDLによる泡沫化および関連遺伝子発現を解析、血中パラメータの測定を行った。

4. 研究成果

糖尿病発症および糖尿病未発症アポE欠損マウスに GLP-1、GIP、Liraglutide、Vildagliptin を4週間投与すると、低濃度であるため血糖やコレステロール値には影響を及ぼさなかったが、大動脈の動脈硬化病変を顕著に抑制した。病変内でのマクロファージの浸潤、血管平滑筋細胞の増殖も著明に抑制した。上記を投与されたマウスから採取したマクロファージでは CD36 および ACAT1 発現が有意に抑制されており、酸化LDLとともに培養しても泡沫化が著明に抑制された。単球/マクロファージにおける GLP-1 受容体および GIP 受容体の存在、セカンドメッセンジャーが cAMP であることを解明した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計20件)

- ① Watanabe T (1番目), 他6名. Emerging roles for vasoactive peptides in diagnostic and therapeutic strategies against atherosclerotic cardiovascular diseases. *Curr Protein Pept Sci* 2013, in press. (査読有)
- ② Watanabe T (1番目), Hirano T (6番目), 他4名. Endogenous bioactive peptides as biomarkers for atherosclerotic coronary heart disease. *Sensors (Basel)* 2012;12:4974-4985. (査読有)
- ③ Nagashima M (2番目), Watanabe T (5番目), Hirano T (6番目), 他3名. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide prevents the progression of macrophage-driven atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-null mice. *PLoS One* 2012;7: e35683. (査読有)
- ④ Nagashima M (2番目), Watanabe T (3番目), Hirano T (7番目), 他4名. Preventive effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor on the development of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-null mice. *Metabolism* 2012;61:974-977. (査読有)
- ⑤ Nagashima M (1番目), Watanabe T (1番目, equal contribution), Hirano T (8番目), 他5名. Native incretins prevent the development of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E knockout mice. *Diabetologia* 2011;54:2649-2659. (査読有)
- ⑥ 佐藤健吾、伊東史子、渡部琢也. 冠動脈硬化疾患のバイオマーカーとしての血管作動性物質の有用性. *日本臨床検査自動化学学会会誌* 2013, in press. (査読無)
- ⑦ 李相翔、長嶋理晴、平野勉、渡部琢也. 糖尿病治療を変える新たな糖尿病薬インクレチン. *昭和医学会雑誌* 2010;70:34-44. (査読無)
- ⑧ 長嶋理晴、渡部琢也、平野勉. インクレチン関連薬の糖代謝以外の作用効果. *診断と治療* 2010;98:415-421. (査読無)

[学会発表] (計31件)

- ① Nagashima M, Watanabe T, Hirano T, *et al.* Incretins prevent the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *70th Scientific Sessions of the American Diabetes Association*. June 29, 2010, Orland, Florida, USA.
- ② Nagashima M, Watanabe T, Hirano T, *et al.* Incretins prevent the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Asia Lslet Biology & Incretin Symposium*. July 31, 2010, Kyoto, Japan.
- ③ Hirano T, Nagashima M, Watanabe T, *et al.* Incretins directly suppress the development of macrophage-driven atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *46th Annual Meeting of the European Association for*

- the Study of Diabetes*. September 22, 2010, Stockholm, Sweden.
- ④ Watanabe T, Nagashima M, Hirano T, *et al.* Incretin-based treatments prevent the development of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-null mice. **83rd Scientific Sessions of the American Heart Association**. November 17, 2010, Chicago, Illinois, USA.
- ⑤ Tomoyasu M, Nagashima M, Watanabe T, Hirano T, *et al.* Native incretins suppress the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. **3rd Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes**. July 23, 2011, Beijing, China.
- ⑥ 長嶋理晴、渡部琢也、平野勉、他. ApoE 欠損マウスにおける GLP-1 の持続投与が動脈硬化に及ぼす影響. **第 53 回 日本糖尿病学会年次学術集会**. 2010 年 5 月 28 日、岡山.
- ⑦ 長嶋理晴、渡部琢也、平野勉、他. Incretins prevent the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. **第 42 回 日本動脈硬化学会学術集会**. 2010 年 7 月 16 日、岐阜.
- ⑧ 長嶋理晴、渡部琢也、平野勉、他. GIP の慢性持続投与は ApoE 欠損マウスの動脈硬化進展を抑制する. **第 54 回 日本糖尿病学会年次学術集会**. 2011 年 5 月 20 日、札幌.
- ⑨ Terasaki M, Nagashima M, Watanabe T, Hirano T, *et al.* Glucose-dependent insulinotropic polypeptide suppresses the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice *via* its own receptors. **第 43 回 日本動脈硬化学会学術集会**. 2011 年 7 月 15 日、札幌.
- ⑩ 寺崎道重、長嶋理晴、平野勉、渡部琢也、他. DPP-4 阻害剤はアポ E ノックアウトマウスの動脈硬化進展を抑制する. **第 58 回 昭和医学会総会**. 2011 年 11 月 26 日、東京.
- ⑪ 渡部琢也. 心血管イベントにおける血管作動性物質と酸化 LDL の相互作用. **昭和医学会臨時例会**. 2010 年 10 月 21 日、東京.
- ⑫ 渡部琢也. インクレチンの抗動脈硬化作用. **第 17 回 動脈硬化若手研究会**. 2010 年 11 月 27 日、東京.
- ⑬ 渡部琢也. 動脈硬化に対する新規血管作動性物質と酸化 LDL の相互作用. **第 50 回 東京脂質代謝研究会**. 2010 年 2 月 19 日、東京.
- ⑭ 渡部琢也. 動脈硬化に対する新規血管作動性物質と酸化 LDL の相互作用. **第 5 回 Vasoactive Substance in Cultivating Advanced Research (VASCULAR) Conference**. 2011 年 1 月 13 日、東京.

- ⑮ 渡部琢也. 動脈硬化に対する新規血管作動性ペプチドと酸化 LDL の相互作用. **第 1 回 東京医科大学・東京薬科大学生命科学部合同シンポジウム**. 2011 年 1 月 29 日、東京.
- ⑯ 渡部琢也. 新規血管作動性ペプチドと酸化 LDL の動脈硬化に対する相互作用. **第 3 回 Multiple Risk Investigators Conference**. 2011 年 9 月 3 日、東京.
- ⑰ 渡部琢也. 動脈硬化は生命を脅かす怖い病気～発症メカニズムを知らば予防・治療に役立つ～. **第 23 年度 八王子学園都市大学 いちょう塾**. 2011 年 10 月 22 日、東京.
- ⑱ 渡部琢也. 新規血管作動性ペプチドと酸化 LDL の動脈硬化に対する相互作用. **富士吉田医師会学術講演会**. 2012 年 5 月 11 日、富士吉田.

[図書] (計 3 件)

- ① Watanabe T, *et al.* The roles of novel vasoactive agents in atherosclerotic cardiovascular diseases: good or bad guys? **Cardiovascular Disease**, iConcept Press, 2013, in press.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

<http://logos.ls.toyaku.ac.jp/~cardiovasc/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡部 琢也 (WATANABE TAKUYA)
東京薬科大学・生命科学部・教授
研究者番号：30297014

(2)研究分担者

平野 勉 (HIRANO TSUTOMU)

昭和大学・医学部・教授

研究者番号：00167610

木庭 新治 (KOBAYASHI SHINJI)

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：20276546

長嶋 雅晴 (NAGASHIMA MASAHARU)

昭和大学・医学部・助教

研究者番号：20468606

(3)連携研究者

()

研究者番号：