

論文内容の要旨

報告番号		氏名	長山 功佑
Exendin-4 Prevents Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration by Angiotensin II via the Inhibition of ERK1/2 and JNK Signaling Pathways (和訳) Exendin-4はERK1/2とJNKの阻害を介してアンジオテンシンIIによる血管平滑筋細胞の増殖と遊走を抑制する			

論文内容の要旨

アンジオテンシン II は、血管平滑筋細胞 (VSMC) の増殖および遊走を引き起こすことによって、高血圧症やアテローム性動脈硬化症の発症に関与する主要なペプチドである。Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor の agonist である Exendin-4 は現在、2 型糖尿病の治療に使用されているが、心血管疾患に対しても有益な効果をもたらすことが報告されている。しかしながら、GLP-1 receptor agonist による心血管保護作用のメカニズムは未だ解明されていない。本研究では、培養ラット大動脈平滑筋細胞 (RASMC) におけるアンジオテンシン II による増殖および遊走に対する Exendin-4 の効果を調べた。

細胞は、ラット大動脈平滑筋細胞の primary culture を使用した。GLP-1 receptor の発現は PCR 法を、細胞増殖は WST-8 法、Burker-Turk にて、細胞遊走は wound healing assay を用いた。ERK1/2 と JNK の活性化はリン酸化特異的抗体による Western blot 法によった。初めに RASMC へのアンジオテンシン II 刺激により SM22 α が減少し、リン酸化 Yap1 の増加が見られ、RASMC は収縮型から合成増殖型へフェノタイプがスイッチされることがわかった。次に RASMC に GLP-1 receptor が存在することを PCR 法により確認した。またアンジオテンシン II の刺激によって濃度依存的に RASMC の増殖と遊走が引き起こされたが、Exendin-4 を前処理することによりそれらが阻害された。さらに、Exendin-4 は前処理時間依存的に、アンジオテンシン II による ERK1/2 と JNK のリン酸化を阻害した。U0126 (ERK1/2 kinase 阻害剤) および SP600125 (JNK 阻害剤) も Exendin-4 と同様にアンジオテンシン II による RASMC の増殖や遊走を阻害した。

これらの結果より、Exendin-4 はアンジオテンシン II の刺激によって引き起こされる ERK1/2 および JNK のリン酸化の阻害を介して、RASMC の増殖および遊走を抑制していることが示唆され、GLP-1 receptor agonist による心血管保護作用のメカニズムの一端を示している可能性がある。