

11. GLP-1analogue は cell cycle arrest を介して動脈硬化を抑制する

獨協医科大学内科学（内分泌代謝）

友常孝則, 城島輝雄, 加藤嘉奈子, 相良匡昭, 清水昌紀, 二井谷舞, 加瀬正人, 田中精一, 青木千枝, 鈴木國弘, 飯嶋寿江, 麻生好正
獨協医科大学研究支援センター
秋元一三, 野中康子

【目的】GLP-1 analogue 製剤である liraglutide (LG) は糖尿病治療薬であるが, 血糖降下, 膵β細胞保護作用のみならず, その他様々な作用が報告されている。今回ラット血管平滑筋細胞 (VSMC) における AMPK 活性および抗炎症効果について検討した。また動脈硬化モデルマウスである ApoE 欠損 (KO) マウスを用いて, LG の動脈硬化形成に与える影響を検討した。

【方法】AMPK リン酸化は特異的抗体を用いた western blotting 法で測定した。5 週齢の ApoE KO マウスに western diet 負荷を 4 ヶ月間施行し, 同時に高・低容量 LG を Alzet 浸透圧ポンプにて連日投与し, 血管内皮機能, 摘出血管の免疫染色・摘出臓器の mRNA 発現の検討を行った。

【結果】LG は VSMC の AMP キナーゼ (AMPK) を経時的にリン酸化した。また, 高容量 LG は未治療の ApoE KO マウス (control) の総コレステロールおよび LDL コレステロールを減少させた。動脈硬化の検討として, oil red 染色による大動脈の動脈硬化部位の定量を施行したところ, 高容量 LG によって有意な抑制が認められた。摘出大動脈を用いてアセチルコリンに対する反応性血管拡張を測定すると, control に認められる血管内皮機能障害が有意に改善していた。摘出大動脈のリン酸化 AMPK 染色したところ, control に比べ明らかな発現が認められた。また, 増殖抑制の機序として細胞周期を検討したところ, G2 cell cycle の arrest が FACS にて確認された。

【考察】ApoEKO マウスの動脈硬化形成を LG は明らかに遅らせた。形成過程の一因として, 血管平滑筋における血管弛緩因子である AMPK リン酸化が関与している可能性が示唆された。また, 増殖抑制に G2 cell cycle arrest の関与が示唆された。血管平滑筋の増殖において LG は増殖抑制に働く可能性が認められた。

12. ドクターヘリは急性心筋梗塞患者の総虚血時間を短縮する

内科学（心臓・血管）

西山佳孝, 菊地 研, 越路暢生, 戸倉通彰, 西野 節, 田口 功, 阿部七郎, 井上晃男

急性心筋梗塞 (AMI) では冠血管形成術 (PCI) による早期再灌流が予後改善に必須である。そのためには発症から再灌流までの時間, すなわち総虚血時間 (onset-to-balloon time) を短縮させる必要がある。ドクターヘリの機動性によりそれが期待されるが, 十分な検討はなされていない。本研究では AMI 患者 137 例を自力により直接来院した群, 救急車により直接来院した群, ドクターヘリにより直接来院した群, 他院から転院搬送された群の 4 群に分け, 発症から再灌流までの時間経過について比較検討した。その結果, 医療従事者または救急隊員が患者と最初に接触 (first medical contact : FMC) した時刻から再灌流までの時間 (FMC-to-balloon time) および onset-to-balloon time は自力来院, 救急車, ドクターヘリ, 転院搬送の各群でそれぞれ 135 (103-150), 131 (101-154), 121 (107-125), 197 (165-257) 分, 224 (194-315), 170 (142-329), 147 (142-175), 339 (255-620) 分といずれもドクターヘリ群でもっとも短かった。以上の結果からドクターヘリによる病院搬送は AMI 患者の onset-to-balloon time を短縮させ, 有用な手段と考えられた。