

## 論文の内容の要旨

氏名：須藤 晃 正

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：遺伝性高コレステロール血症ウサギ WHHL-MI の動脈硬化性プラーク進展に対する GLP-1 受容体作動薬リキシセナチドの効果 —血管内エコー法を用いた検討—

目的：インクレチンホルモンであるグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）はグルコース濃度依存的に膵β細胞からインスリンを分泌させることで血糖降下作用を示す。また GLP-1 は Apo E 欠損マウスにおける大動脈洞の動脈硬化を抑制することが報告された。しかし、進行した動脈硬化プラークに対して GLP-1 が有効かどうかは解明されていない。本研究の目的は、ヒトの動脈硬化病変に類似の所見を示す遺伝性高コレステロール血症ウサギ(Watanabe heritable hyperlipidemic - myocardial infarction rabbit, WHHL-MI ウサギ)において、GLP-1 受容体作動薬（リキシセナチド）を投与した群とコントロール群の 2 群において、血管内エコー法（intravascular ultrasound, IVUS）を投与前後に観察し、プラークの量ならびに組織成分の変化について比較検討し、さらに剖検後病理組織学的にも比較した。

方法：10-12 月齢の WHHL-MI ウサギをコントロール群とリキシセナチド投与群（GLP-1 群）の 2 群に分けた。IVUS で腕頭動脈を観察したのち、GLP-1 群には 12 週間リキシセナチド（30nmol/kg/日）を投与し、コントロール群には生理食塩水を投与した。リキシセナチドおよび生理食塩水は浸透圧ポンプを用いて皮下に持続投与した。12 週間後、再度 IVUS で同部位を観察した。IVUS ではプラーク面積を示すグレースケール画像と、組織成分を表示したカラー画像（iMAP™）で検討した。2 回目の IVUS における観察を行った際には、安楽死の後に、IVUS の観察部位をパラフィンブロック作製し、病理組織切片を作成しその組織成分を検討した。

結果：IVUS における検討では 12 週間後の血管断面積（Vessel area）、プラーク面積（Plaque area）、%Plaque area（Vessel area に対する割合）は 2 群間において同等であった。一方、Baseline と 12 週間後を比較すると Plaque area はコントロール群においてのみ有意に増加を認めた。また iMAP 解析では 12 週間後の時点で GLP-1 群においてコントロール群と比較し %Fibrotic area（Plaque area に対する割合）が大きく、%Necrotic area、%Calcified area は小さかった。また、Baseline と 12 週間後を比較すると %Necrotic area、%Calcified area が GLP-1 群において有意に低下し、%Fibrotic area、%Lipidic area は有意に増加した。病理組織による検討では、GLP-1 群はコントロール群と比較し %平滑筋細胞（Smooth muscle cell, SMC）area、%Fibrotic area は大きく、%Macrophage area、%Calcified area は小さかった。

結論：遺伝性高コレステロール血症ウサギ WHHL-MI に対して 30nmol/kg/日のリキシセナチド投与を 12 週間行い、その投与前後を IVUS で観察した結果、GLP-1（リキシセナチド投与）によるプラークの増殖の抑制および安定化を示唆する所見を認めた。