

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 DPP-4 阻害薬  
リナグリプチンの効果  
- 血管内エコー法を用いた経時的検討 -

(要約)

日本大学大学院医学研究科博士課程  
内科系循環器内科学専攻

黒澤 毅文

修了年 2018 年

指導教員 平山 篤志

## 概要

目的 : DPP-4 (Dipeptidyl peptidase 4) 阻害薬はインクレチン分解を阻害し内因性の活性型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) を増加させ、グルコース濃度依存的に膵β細胞からインスリン分泌を促進させ血糖降下作用を示す。DPP-4 阻害薬にはインクレチン作用増強以外に、動脈硬化の進展抑制である抗アテローム効果や心血管保護の可能性もある。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、DPP-4 阻害薬 (リナグリプチン) 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 (intravascular ultrasound, IVUS) 法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検討した。

方法 : 10-12 月齢の WHHL-MI ウサギをコントロール群 (n=8) とリナグリプチン投与群 (DPP-4 阻害薬群) (n=8) の 2 群に分けた。IVUS で腕頭動脈を観察したのち、DPP-4 阻害薬群には 16 週間リナグリプチン (10mg/kg/day in 0.5% Natrosol) を胃チューブにて胃内投与し、コントロール群には同じ容量の 0.5% Natrosol のみを胃内投与した。リナグリプチンは 0.5% Natrosol を用いて懸濁し経口投与した。16 週間後、再度 IVUS で腕頭動脈を観察した。IVUS では血管を 0.5mm 間隔で評価し血管断面積 (Vessel area)、血管内腔面積 (Lumen area)、血管内膜プラーク面積 (Plaque area = Vessel area - Lumen area) を求め、さらに計測した血管の長軸長から Vessel

volume、Lumen volume、Plaque volume を求めた。IVUS ではプラーク体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。

Baseline と 16 週間後で血管の観察距離を完全に一致させることは難しいため、観察した距離の中央値を用いて補正をした。

結果: IVUS における検討では、Baseline の各測定値において両群に差はなかった。

16 週間後の血管体積(Vessel volume)(コントロール群 n=8 vs. リナグリプチン群 n=8、 $44.61 \pm 3.67 \text{mm}^3$  vs.  $41.11 \pm 3.46 \text{mm}^3$ ,  $p=0.50$ )、プラーク体積 (Plaque volume)

( $21.96 \pm 1.38 \text{mm}^3$  vs.  $19.19 \pm 1.18 \text{mm}^3$ ,  $p=0.15$ )、%Plaque volume (Baseline から

16 週間後の Plaque volume の変化率)は 2 群間において同等であった ( $50.06 \pm 2.75\%$

vs.  $47.77 \pm 2.87\%$ ,  $p=0.57$ )。一方、Baseline と 16 週間後の変化量を比較すると  $\Delta$

Plaque volume (16 週間後 - Baseline の差分量)、 $\Delta$ Vessel volume はリナグリプチ

ン群においてのみ有意に減少を認めた ( $\Delta$ Plaque volume,  $1.02 \pm 0.96 \text{mm}^3$  vs.  $-3.59$

$\pm 0.92 \text{mm}^3$ ,  $p=0.004$ ;  $\Delta$ Vessel volume,  $-1.22 \pm 2.36 \text{mm}^3$  vs.  $-8.66 \pm 2.33 \text{mm}^3$ ,

$p=0.04$ )。また %change of plaque volume(Baseline に対する 16 週間後の plaque

volume の変化量)はリナグリプチン群においてのみ有意に減少を認めた ( $6.90 \pm$

$5.62\%$  vs.  $-15.06 \pm 3.29\%$ ,  $p=0.005$ )。iMAP 解析では Plaque volume における Fibrotic、

Lipidic、Necrotic、Calcified の各体積成分は 16 週間後の時点でリナグリプチン群に

おいて Fibrotic が有意な減少を認めた ( $17.84 \pm 0.96 \text{mm}^3$  vs.  $14.11 \pm 0.90 \text{mm}^3$ ,

$p=0.01$ )。また、リナグリプチン群は Baseline から 16 週後までの変化量をコントロ

ール群と比較すると Fibrotic volume、 Lipidic volume、 Necrotic volume に有意な減少を認めた ( $\Delta$ Fibrotic volume,  $0.56 \pm 1.27\text{mm}^3$  vs.  $-5.57 \pm 1.46\text{mm}^3$ ,  $p=0.04$ ;  $\Delta$ Lipidic volume,  $0.24 \pm 0.24\text{mm}^3$  vs.  $-0.42 \pm 0.16\text{mm}^3$ ,  $p=0.04$ ;  $\Delta$ Necrotic volume,  $0.76 \pm 0.54\text{mm}^3$  vs.  $-0.84 \pm 0.25\text{mm}^3$ ,  $p=0.02$ )。病理組織による検討では、リナグリプチン群はコントロール群と比較し%平滑筋細胞 (Smooth muscle cell, SMC) area ( $6.49 \pm 0.73\%$  vs.  $6.24 \pm 1.63\%$ ,  $p=0.89$ ) および%Fibrotic area ( $53.60 \pm 5.18\%$  vs.  $62.68 \pm 6.44\%$ ,  $p=0.29$ ) は両群間で有意差はなかったが、%Macrophage area ( $12.03 \pm 1.51\%$  vs.  $7.21 \pm 1.65\%$ ,  $p<0.05$ ) はリナグリプチン群で小さかった。IVUS 上で Plaque 量が減少したが、線維成分である Fibrotic が増加しなかった理由として Fibrotic のプラーク内の空間的分布が変化した可能性がある。プラークの安定化に線維成分の量的変化より空間的分布変化が重要と報告もある。病理組織は、血管を 0.5mm 間隔で薄切し評価したため、体積評価している IVUS データと完全に一致させることは不可能だが、リナグリプチン群では%Fibrotic area に有意差がなく、炎症の主体となる%Macrophage area は減少していた。

結論: 遺伝性高コレステロール血症ウサギ WHHL-MI に対して 10mg/kg/day のリナグリプチン投与を 16 週間行い、その投与前後を IVUS で観察した結果、リナグリプチン群にはプラークの増殖を抑制し、さらにプラーク性状を安定化させる可能性が示された。