

甲 第 号

長山 功佑 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲第号	氏名	長山 功佑
論文審査担当者	委員長	教授	和中 明生
	委員	教授	浅田 秀夫
	委員	教授	吉栖 正典
	(指導教員)		

### 主論文

Exendin-4 Prevents Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration by Angiotensin II via the Inhibition of ERK1/2 and JNK Signaling Pathways

Exendin-4 は ERK1/2 と JNK の阻害を介してアンギオテンシン II による血管平滑筋細胞の増殖と遊走を抑制する

Kosuke Nagayama, Yoji Kyotani, Jing Zhao, Satoyasu Ito, Kentaro Ozawa, Francesco A. Bolstad, Masanori Yoshizumi

PLOS ONE

第 10 巻、e0137960

2015 年 9 月 17 日発行 (Epub ahead of print)

## 論文審査の要旨

アンギオテンシン 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) におけるアンギオテンシン 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 へのアンギオテンシン II 刺激により SM22 $\alpha$  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。アンギオテンシン 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、アンギオテンシン 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 と同様にアンギオテンシン 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 はアンギオテンシン 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。

## 参 考 論 文

1. Olmesartan inhibits cultured rat aortic smooth muscle cell death induced by cyclic mechanical stretch through the inhibition of the c-Jun N-terminal kinase and p38 signaling pathways

Satoyasu Ito 、 Kentaro Ozawa 、 Jing Zhao 、 Yoji Kyotani 、 Kosuke Nagayama 、 Masanori Yoshizumi  
J Pharmacol Sci. 127:69-74, 2015

2. Azelnidipine inhibits cultured rat aortic smooth muscle cell death induced by cyclic mechanical stretch

Jing Zhao 、 Kentaro Ozawa 、 Yoji Kyotani 、 Kousuke Nagayama 、  
Satoyasu Ito 、 Akira Komatsubara 、 Yuichi Tsuji 、 Masanori Yoshizumi  
PLOS One. 9:e102813, 2014

3. Intermittent hypoxia induces the proliferation of rat vascular smooth muscle cell with the increases in epidermal growth factor family and erbB2 receptor

Yoji Kyotani 、 Hiroyo Ota 、 Asako Itaya-Hironaka 、 Akiyo Yamauchi 、  
Sumiyo Sakuramoto-Tsuchida 、 Jing Zhao 、 Kentaro Ozawa 、 Kosuke  
Nagayama 、 Satoyasu Ito 、 Shin Takasawa, Hiroshi Kimura 、 Masayuki  
Uno 、 Masanori Yoshizumi  
Exp Cell Res. 319:3042-3050, 2013

4. 閉塞性睡眠時無呼吸と心血管病

京谷陽司、趙晶、長山功佑、伊藤都裕、小澤健太郎、吉栖正典.  
血管 35:69-74, 2012

5. The role of big mitogen-activated protein kinase 1 (BMK1) / extracellular signal-regulated kinase 5 (ERK5) in the pathogenesis and progression of atherosclerosis

Masanori Yoshizumi 、 Yoji Kyotani 、 Jing Zhao 、 Kosuke Nagayama 、  
Satoyasu Ito 、 Yuichi Tsuji 、 Kentaro Ozawa

J Pharmacol Sci. 120:259-263, 2012

6. アンジオテンシンⅡ刺激による血管平滑筋細胞の遊走に対する Src 阻害と MAP キナーゼ阻害効果の比較

趙晶、京谷陽司、伊藤都裕、長山功佑、小澤健太郎、吉栖正典

奈良医学雑誌 63:25-35, 2012

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに薬理学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 28 年 3 月 8 日

学位審査委員長

分子機能形態学

教 授 和中 明生

学位審査委員

皮膚病態医学

教 授 浅田 秀夫

学位審査委員(指導教員)

情報伝達薬理学

教 授 吉栖 正典