

培養ヒト臍帯静脈内皮細胞におけるサイトカイン誘導プラスミノゲン・アクチベーター・インヒビター・タイプ1発現に及ぼすトリグリタゾンの抑制効果

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15533

学位授与番号	医博甲第1387号		
学位授与年月日	平成11年10月31日		
氏名	野原 えりか		
学位論文題目	培養ヒト臍帯静脈内皮細胞におけるサイトカイン誘導プラスミノゲン・アクチベーター・インヒビター・タイプ1発現におよぼすトログリタゾンの抑制効果		
論文審査委員	主査	教授	小林 健一
	副査	教授	馬淵 宏
		教授	中尾 眞二

内容の要旨及び審査の結果の要旨

インスリン抵抗性改善薬トログリタゾンは耐糖能異常、インスリン抵抗性および脂質異常を改善することにより動脈硬化の発症、進展を間接的に抑制しうることが想定される。また、トログリタゾンが血管構築細胞に対して直接作用して動脈硬化を抑制する可能性を示唆する報告も散見される。プラスミノゲン・アクチベーター・インヒビター・タイプ1 (PAI-1) は動脈硬化の危険因子の一つであり、インスリン抵抗性患者で血中レベルの上昇が報告されている。また、酸化ストレス下では、マクロファージから放出される腫瘍壊死因子 α (TNF- α) やインターロイキン (IL) 1 β が血管内皮細胞における PAI-1 産生を亢進させる。そこで今回、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) 由来の PAI-1 産生に対するトログリタゾンの直接効果を検討した。

HUVEC からの PAI-1 産生刺激として 1, 10, 100ng/ml TNF- α または 0.1, 1, 10, ng/ml IL-1 β を用いた。同時に 1 または 10 μ M トログリタゾンの存在下、非存在下で 24 時間培養し、培地中の PAI-1 濃度を ELISA 法で測定した。100ng/ml の TNF- α と 10ng/ml の IL-1 β 添加により PAI-1 は各々非添加群の 1.99 ± 0.16 倍 ($p < 0.05$), 2.42 ± 0.42 倍 ($p < 0.005$) に増加した。10 μ M トログリタゾンは増加した各々を $41.3 \pm 5.0\%$ ($p < 0.005$), $40.8 \pm 1.6\%$ ($p < 0.005$) に抑制した。ノザン・プロット解析では TNF- α , IL-1 β により増加した PAI-1 mRNA 発現を抑制した。また、トログリタゾンは生細胞数や糖取り込みに影響を与えなかったこと、ならびにトログリタゾン除去後の PAI-1 産生に可逆性がみられることから同剤による細胞毒性はないと考えられた。

以上、トログリタゾンは血管内皮細胞における TNF- α , IL-1 β により誘導された PAI-1 の産生を抑制することが明らかとなった。また、その機序として PAI-1 遺伝子の発現抑制を介している可能性が示唆された。トログリタゾンが血管内皮細胞に直接作用して動脈硬化の発症、進展を抑制することが PAI-1 産生抑制の観点から明らかにした点で、本研究は意義のある労作であると評価された。