

○別所 七海¹, 田口 久美子¹, 松本 貴之¹, 小林 恒雄¹

¹星薬大院 機能形態学研究室

糖尿病の長期罹患や悪化は、血管内皮機能障害を呈し、糖尿病性血管合併症ともみられる心血管疾患の発症進展を招くことが知られている。今回、我々が糖尿病の新規治療ターゲットとして着目した G-protein coupled receptor kinase 2 (GRK2) は、生活習慣病患者において発現の増加が報告されているセリンスレオニンキナーゼであり、当研究室においても糖尿病マウスにおける GRK2 発現と血管障害の関連性について研究を重ねてきた。一方、Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) は、インスリン分泌を促進し、血糖降下作用を主な作用機序として糖尿病治療に使用されている。しかしながら、血管障害への作用機序はわかっていない。そこで、本発表では GLP-1 が血管 GRK2 の発現や活性を抑制し、血管内皮機能障害を改善させるかについて検討を行った結果を紹介する。糖尿病マウス胸部大動脈へ GLP-1 を処置すると、減弱していた血管内皮依存性のインスリン誘発血管弛緩反応の増大が確認された。これは、GLP-1 受容体拮抗薬を同時処置することでこの反応は消失した。さらに、インスリン誘発 Akt/endothelial nitric oxide synthase (eNOS)/nitric oxide (NO) 産生経路を GLP-1 が刺激した可能性が示唆された。一方、GLP-1 は糖尿病時に増加した血管の GRK2 発現を抑制することはなかったが、GRK2 活性は制御した。この結果から GLP-1 は GRK2 活性を抑制させることで、インスリンによる NO 産生の制御を行い、血管内皮機能を改善させる新規治療戦略となりうる可能性を示唆した。