

琉球大学学術リポジトリ

Telmisartan inhibits PAI-1 mRNA expression independently of peroxisome proliferator-activated receptor γ in vascular endothelial cells

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学 公開日: 2019-03-01 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 上原, 健 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/43925

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Telmisartan inhibits PAI-1 mRNA expression independently of peroxisome proliferator-activated receptor γ in vascular endothelial cells

(テルミサルタンは PPAR γ 非依存的に PAI-1mRNA の発現を抑制する)

氏名 上原健 (印)

論文要旨

テ	ル	ミ	サ	ル	タ	ン	(TMS)	は	臨	床	的	に	は	ア	ン	ジ	オ		
テ	ン	シ	ン	II	受	容	体	拮	抗	薬	と	し	て	高	血	圧	症	に	広
く	用	い	ら	れ	て	い	る	。	本	薬	剤	は	ア	ン	ギ	オ	テ	ン	シ
ン	II	受	容	体	(AT1R)	ア	ン	タ	ゴ	ニ	ス	ト	の	一	つ	で	あ	る	
と	と	も	に	、	選	択	的	な	ペ	ル	オ	キ	シ	ソ	ー	ム	増	殖	剤
応	答	性	受	容	体	(PPAR) γ	の	ア	ゴ	ニ	ス	ト	で	あ	る	。	プ		
ラ	ス	ミ	ノ	ー	ゲ	ン	活	性	化	抑	制	因	子	(PAI-1)	は	組	織	プ	
ラ	ス	ミ	ノ	ー	ゲ	ン	活	性	化	因	子	(t-PA)	の	活	性	を	低	下	
さ	せ	、	線	溶	系	を	抑	制	す	る	。	血	管	内	皮	細	胞	(VECs)	
に	お	け	る	、	TMS	の	プ	ラ	ス	ミ	ノ	ー	ゲ	ン	活	性	化	抑	
制	因	子	(PAI-1)	、	組	織	プ	ラ	ス	ミ	ノ	ー	ゲ	ン	活	性	化	因	
子	(t-PA)	へ	の	影	響	を	調	べ	る	た	め	に	、	ロ	ン	グ	エ	バ	
ン	ス	ト	ク	シ	マ	オ	オ	ツ	カ	ラ	ッ	ト	の	胸	部	大	動	脈	か
ら	採	取	し	た	培	養	VECs	を	用	い	て	以	下	の	研	究	を	行	
っ	た	。	な	お	本	研	究	で	の	mRNA	発	現	は	半	定	量	RT-PCR		
法	、	PPAR γ	と	コ	ア	ク	チ	ベ	ー	タ	ー	(cAMP-response element-						
binding protein, CREB)	と	の	結	合	能	は	酵	素	結	合	免	疫	吸					
着	法	(ELISA)	を	用	い	て	測	定	し	た	。						
そ	の	結	果	、	無	細	胞	状	態	下	で	は	、	合	成	PPAR γ	ア		
ゴ	ニ	ス	ト	で	あ	る	ト	ロ	グ	リ	タ	ゾ	ン	(TRO)	と		

論文要旨

TMS	は	そ	れ	ぞ	れ	0.95	と	161	μM	の	EC50	値	で	,	PPAR _γ	を
活	性	化	し	た	。	ま	た	,	TRO	で	は	VEC	s	の	増	殖
は	抑	制	さ	れ	た	が	,	TMS	で	は	変	化	な	か	っ	た
。	培	養	VEC	s	で	は	PPAR _γ	mRNA	は	,	PPAR _α	と	PPAR _β	と	は	異
な	り	恒	常	的	な	発	現	が	観	察	さ	れ	た	。	培	養
VEC	s	に	TMS	を	加	え	る	と	PAI-1	発	現	は	有	意	に	減
少	し	た	が	,	TRO	で	は	不	変	で	あ	っ	た	。	こ	の
TMS	に	よ	る	PAI-1	発	現	減	少	は	PPAR _γ	阻	害	薬	GW9662	を	投
与	し	て	も	不	変	で	あ	っ	た	。	一	方	TMS	,	TRO	を
投	与	せ	ず	,	GW9662	の	み	投	与	し	た	コ	ン	ト	ロ	ー
ル	条	件	で	も	PAI-1	発	現	は	有	意	に	減	少	し	た	。
ま	た	,	TRO	,	TMS	を	投	与	し	て	も	tPA	発	現	は	変
化	せ	ず	,	GW9662	投	与	下	で	も	tPA	発	現	は	変	化	し
な	か	っ	た	。	TMS	,	TRO	を	投	与	し	PPAR _γ	活	性	を	測
定	す	る	と	TRO	で	は	GW9662	投	与	下	で	は	PPAR _γ	活	性	が
減	少	す	る	の	に	対	し	,	TMS	で	は	減	少	し	な	か
っ	た	。	こ	の	こ	と	か	ら	TMS	投	与	に	よ	る	PAI-1	発
現	減	少	は	PPAR _γ	を	介	さ	な	い	経	路	で	あ	る	こ	と
が	示	唆	さ	れ	た	。										
以	上	の	結	果	か	ら	,	TMS	は	主	と	し	て	PPAR _γ	活	性
化	に	非	依	存	的	に	PAI-1	発	現	を	抑	制	し	,	血	管
内	皮															

論文要旨

で	の	線	溶	に	関	与	す	る	可	能	性	が	示	唆	さ	れ	た	。	
ま	た	,	血	管	内	皮	で	の	PPAR γ	活	性	化	因	子	は	PAI-1	の		
基	礎	的	発	現	に	関	与	し	て	い	る	可	能	性	が	推	察	さ	れ
た	。																		