

Glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide facilitates wound healing by activating PI3K/Akt pathway in keratinocytes

永江, 航之介

<https://doi.org/10.15017/2348711>

出版情報 : 九州大学, 2019, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : (C)2018 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

氏 名:永江 航之介

論 文 名:Glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide facilitates wound healing by activating PI3K/Akt pathway in keratinocytes

(グルカゴン様ペプチド 1 のアナログであるリラグルチドは角化細胞において PI3K/Akt 経路を活性化することで創傷治癒を促進する)

区 分:甲

論 文 内 容 の 要 旨

糖尿病は足潰瘍を含む様々な皮膚疾患を引き起こす。糖尿病性の足潰瘍は難治性で治療に難渋するが、その発症機序はよくわかっていない。近年グルカゴン様ペプチド1 (GLP-1) のアナログが糖尿病の足病変の合併を減少させることがわかったが、GLP-1 やその受容体が果たす役割は完全にはわかっておらず、GLP-1 が創傷治癒を促進する明らかな証拠もまだ十分にはない。今回我々は強力な GLP-1 受容体作動薬であるリラグルチドが創傷治癒過程に影響を与えるかどうかを調べた。

培養表皮角化細胞である HaCaT 細胞における GLP-1 受容体 (GLP-1R) は mRNA および蛋白レベルで発現が確認できた。さらに GLP-1R の mRNA 量は培養開始時は低かったが、培養細胞密度が高くなると共に上昇した。また IncuCyte を用いた *in vitro* でのスクラッチアッセイを用いて創傷治癒に与える影響を調べたところ、リラグルチドは濃度依存性 (1-100 nM) に創傷治癒を促進した。次に角化細胞の増殖、あるいは遊走に対するリラグルチドの影響を調べるために CCK-8 アッセイを用いて増殖への影響を調べたが、リラグルチドを添加しても角化細胞の増殖への影響は見られなかった。さらに遊走への影響を調べるためにマイトマイシン C を添加し増殖能を阻止した角化細胞を用いてスクラッチアッセイを行なったところ、リラグルチドによる創傷治癒促進効果はマイトマイシン C の処置の有無に関わらず観察されることがわかった。すなわちリラグルチドによる *in vitro* での創傷治癒促進効果は角化細胞の増殖ではなく遊走を促進した結果であろうと考えられた。

続いて *in vivo* での効果を見るため Balb/c マウスの背中に皮膚全層創を作成しリラグルチド含有軟膏とコントロール軟膏を外用し創

傷治癒を比較した。創傷治癒にかかる期間は両群ともに差はなかったが、リラグルチド群では外用開始 1 日目から 3 日目にかけて創傷治癒を有意に促進した。このことよりリラグルチドの創傷治癒促進効果は創傷治癒の初期過程に限定的であることが示唆され、逆に創傷治癒の完了する過程では抑制的に働く可能性が提示された。この理由として、創傷治癒の完了する過程においては表皮細胞の細胞数の増加に伴い GLP-1R の発現が増加し、結果的にリラグルチドによって GLP-1R シグナルが過剰に活性化され、ネガティブフィードバックによって抑制的に働いた可能性は否定できない。

また、リラグルチド/GLP-1R のシグナルが PI3K/Akt の経路を刺激することはすでに報告されているため、PI3K の阻害下で *in vitro* スクラッチアッセイを行なったところ、リラグルチドの創傷治癒促進効果は打ち消された。また、リラグルチドを添加するのみでは Akt のリン酸化は誘導されなかったが、リラグルチドはスクラッチ刺激と共存すると、スクラッチ刺激のみによる Akt のリン酸化をさらに亢進させることがわかった。

本研究において、我々は 1) 角化細胞が機能的な GLP-1R の mRNA とタンパクを発現していること、2) リラグルチドは角化細胞の遊走を *in vitro* で促進し、マウスにおける創傷治癒を促進したこと、そして 3) 遊走能の増強は、少なくとも一部では PI3K/Akt 経路を介していることを初めて明らかにした。近年、様々なシグナル伝達系の中で、角化細胞の遊走と創傷治癒に関して PI3K/Akt の経路が重視されており、我々の研究でも PI3K/Akt 経路がリラグルチドによる角化細胞の遊走に関与している可能性が示された。また、リラグルチドを外用することで創傷治癒を促進することを示した報告は未だになく、リラグルチドの局所投与が創傷治癒を促進する可能性を示唆した貴重な報告になると考えられる。