

Title	肥満2型糖尿病モデル動物db/dbマウスにおけるPPAR γ 、PPAR α アゴニストの影響
Sub Title	
Author	矢島, 賢
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.1 (2005. 3) ,p.19-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050302-0019

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

肥満2型糖尿病モデル動物db/dbマウスにおける PPAR γ 、PPAR α アゴニストの影響

矢 島 賢

内容の要旨

肥満2型糖尿病は、高血圧や高脂血症などを高率に合併し、動脈硬化を引き起こす疾患である。その病態の基盤にはインスリン抵抗性があり、それは肥大した脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインが正常のバランスを失った状況下でおこるほか、肝臓や筋肉などの末梢組織にトリグリセリド(TG)が蓄積するためと考えられている。また、肥満2型糖尿病ではインスリン抵抗性と同時にインスリン分泌も障害されており、血糖値が上昇しはじめる前段階で遊離脂肪酸が引き起こす脂肪毒性説が報告されている。近年、インスリン抵抗性改善薬としてperoxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ アゴニストが開発され、血糖改善効果のほか脂質改善効果および抗動脈硬化作用も報告されており、注目されている。また、高脂血症の治療薬であるフィブラート系薬剤は、PPAR α アゴニストであることが判明した。これらのPPARアゴニストの併用や両アゴニストによる治療は、単独療法と比較してより脂肪毒性を改善するであろうとの仮説のもとに、インスリン抵抗性やインスリン分泌不全に及ぼす影響を検討した。

(対象と方法)

5週齢の雄性C57BL/6Jマウスおよび同週齢のdb/dbマウスを用いて実験した。これらのマウスに、PPAR γ アゴニストのpioglitazone (P)やPPAR α アゴニストのbezafibrate (B)、さらにPPAR γ/α アゴニストである5-[2,4-dioxothiazolidin-5-yl)methyl]-2-N-[[4-(trifluoromethyl)-phenyl)methyl]benzamide (KRP-297)を単独あるいは併用投与し、4週間後に血漿のパラメーター、膵臓のインスリン含量およびTG含量を測定した。また膵液流実験において、グルコース刺激性インスリン分泌(GSIS)反応を観察し、さらに膵臓の病理組織学的検討をした。

(結果と考察)

肥満2型糖尿病モデル動物であるdb/dbマウスは、コントロールのC57BL/6Jマウスと比較して、肥満や体重増加から高血糖、高脂血症および高インスリン血症を呈し、GSISの消失、膵 β 細胞膜の糖輸送担体(GLUT2)の消失および膵ラ島のインスリンの枯渇が認められた。db/dbマウスにPPAR γ アゴニストのPを投与すると、体重は増加したが、高血糖、高脂血症および高インスリン血症が改善し、アディポネクチンは増加した。GSIS、膵 β 細胞膜のGLUT2および膵ラ島のインスリンは保持され、インスリン抵抗性やインスリン分泌不全を改善させた。PとPPAR α アゴニストであるBの併用やPPAR γ/α アゴニストの効果はGSISが増強したことであり、 γ/α アゴニストでは体重増加の抑制、膵ラ島過形成の抑制およびアディポネクチンのさらなる上昇が認められた。肥満2型糖尿病において、PPAR γ アゴニストとPPAR α アゴニストの併用やPPAR γ/α アゴニストによる治療は、PPAR γ アゴニスト単独よりも体重増加の抑制および膵臓のGSIS増加の両面においてより効果的である可能性を示した。

論文審査の要旨

肥満2型糖尿病の基盤にはインスリン抵抗性があり、その改善薬としてperoxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ アゴニストの有用性が報告されている。また高脂血症治療薬のフィブラート系薬剤は、PPAR α アゴニストであることが判明し、両アゴニストの併用はインスリン抵抗性の改善により有効と考えられている。そこでこの両アゴニストのインスリン抵抗性やインスリン分泌不全の影響を、肥満2型糖尿病モデル動物であるdb/dbマウスを用いて検討した。

db/dbマウスにPPAR γ アゴニストのpioglitazone (P)を投与すると体重は増加したが、高血糖、高インスリン血症および高脂血症が改善し、アディポネクチンが増加した。さらにグルコース刺激性インスリン分泌(GSIS)、膵細胞膜の糖輸送担体および膵ラ島のインスリンは保持された。PとPPAR α アゴニストのbezafibrate (B)の併用あるいはPPAR γ/α アゴニストであるKRP-297の投与は、Pの単独投与の場合よりもGSISを増強し、併用効果が明らかであった。しかし、P+Bの投与効果とKRPの投与効果には差があり、アディポネクチンの増量度や膵ラ島の過形成抑制度および体重増加抑制度は、KRP投与群で著明であった。

このような研究に関して、まずPPAR γ アゴニストPの単独効果に比し、PにPPAR α アゴニストのBを併用した場合、あるいは両受容体アゴニストとして開発されたKRPを投与した場合に、Pの効果が増強される機序、さらにPとBの併用効果とKRPの効果に差がみられたことが議論された。Pの単独投与とPとBの併用あるいはKRPの投与とで血糖、血漿インスリン、中性脂肪等に差はなく、膵インスリン含量にもそれほどの差はないが、GSISが、P+BあるいはKRP投与群で有意に増強されたことは、膵 β 細胞の糖に対する感受性が増強したためではないかとされた。これらの薬剤投与時にアディポネクチンが著明に増加しており、このアディポネクチンがGSISを増強させている可能性も議論されたが、P単独投与時とP+Bの併用投与時とでアディポネクチン値にそれほどの差がないことから、アディポネクチンのGSIS増強への影響は少ないとされた。

KRP群はP+B群に比し、体重増加の抑制度、膵ラ島の過形成抑制度、アディポネクチンの増量度が著明であった。このような差が生じた原因として、PPAR γ およびPPAR α 受容体への薬剤の作用機序の差であるのか、KRPの特異な作用であるかも議論された。KRP群では食事摂取量が減って、体重増加の抑制さらにそれが原因して膵ラ島の過形成が抑制されている可能性もあり、薬剤の特異的な作用に基づくものと考えられた。

以上のように、PPAR γ とPPAR α のアゴニストの併用によるインスリン分泌増強機序の詳細をさらに解明する課題が残されたが、研究の計画と結果は妥当であり、2型糖尿病の治療を考える上で、価値ある論文と評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 猿田 享男
医化学 末松 誠 内科学 池田 康夫
薬剤学 谷川原 祐介
学力確認担当者：北島 政樹、末松 誠
審査委員長：末松 誠

試問日：平成16年12月21日