

学位論文抄録

DPP-4 阻害薬と ARB の併用による 2 型糖尿病モデルマウスの
糖代謝異常改善効果の解析

(Analysis of the improvement of metabolic abnormalities
by combination of DPP-4 inhibitor and ARB in model mice of Type 2 diabetes)

宮川 克俊

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻
代謝・循環情報医学エキスパート育成コース

指導教員

荒木 栄一 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻代謝内科学

学位論文抄録

【目的】糖尿病状態では細胞機能が損なわれインスリン作用や膵 β 細胞機能が低下する。DPP-4 阻害薬は膵 β 細胞保護作用を示しインスリン分泌を増強することで抗糖尿病効果を発揮する。一方、高血圧治療薬である ARB (angiotensin II receptor blockers) も、インスリン抵抗性改善作用など糖代謝に対し有効な作用が報告されている。本研究では、ARB と DPP-4 阻害薬の併用の効果を評価した。

【方法】

4 週齢の db/db マウス (db) と 2 週間高脂肪食負荷を行った 6 週齢の C57BL/6 マウス (HFD) をプラセボ (CT), フロリジン (PHZ), ビルダグリプチン (1 mg/kg/day) (ViL), バルサルタン (10 mg/kg/day) (VaL), ビルダグリプチン (1 mg/kg/day) + バルサルタン (10 mg/kg/day) (ViLVaL) の 5 群に分け、上記薬剤を 8 週間投与し、代謝状態、炎症性サイトカイン、アディポカイン、肝臓や膵島の形態等を解析した。

【結果】 HFD 及び db の空腹時、随時血糖値ともに ViLVaL において最も顕著な上昇抑制を認めた。HFD 及び db の腹腔内ブドウ糖負荷試験にて、ViL、ViLVaL で血糖値の上昇抑制を認め、その際の Insulinogenic index の検討において、ViLVaL は最も強くインスリン初期分泌能を上昇させた。HFD、db とも ViLVaL は最も顕著に炎症性サイトカイン (GRP・TNF- α ・IL-6・MCP-1) を抑制し、アディポネクチン増加を認めた。db の肝臓、筋肉におけるウエスタンブロット (WB) による p-Akt、Akt の検討で、ViL、VaL、ViLVaL にてインスリンシグナル上昇、肝臓における Oil-red-O 染色では、同治療群で強い脂肪肝の改善を認めた。更に肝臓での小胞体ストレス (p-PERK, p-eIF2 α) の検討では VaL、ViLVaL で抑制を認め、ニトロチロシンの測定結果にて VaL、ViLVaL で酸化ストレスの抑制を認めた。db の膵臓の免疫染色で他の群と比較し ViLVaL で最も IRS-2, PDX-1 発現が増加しインスリン陽性細胞数の増加とグルカゴン陽性細胞の局在維持を確認した。また、HSP72 の発現が ViL、VaL、ViLVaL で上昇し、NF- κ B の核移行は ViLVaL で最も抑制された。db の膵島占有面積は、ViL、ViLVaL で増加、膵島インスリン含量は、ViLVaL で最も著明な増加を認めた。

【考察】 ViL と VaL の併用は、糖尿病状態の肝臓において脂肪肝を改善し、酸化・小胞体ストレスを軽減しインスリン抵抗性を改善した。また、併用療法は膵島の形態を維持しインスリン含量を増加させインスリン分泌能を増強することで糖代謝を改善した。

【結論】

高血圧合併糖尿病患者に対する、DPP-4 阻害薬と ARB の併用の重要性が認められた。