

学位論文抄録

肥満、2型糖尿病の心血管・腎合併症とインスリン抵抗性に対する
PPAR γ アゴニストとアンギオテンシンII受容体拮抗薬の併用療法の有用性
(Efficacy of Combination Therapy of Peroxisome Proliferator-activated Receptor-gamma Agonist
and Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker Against Cardiovascular and Renal Complication
in Obesity and Type 2 Diabetes)

福田 仁也

熊本大学大学院医学教育部博士課程病態制御学専攻生体機能薬理学

指導教員

光山 勝慶 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻生体機能薬理学

学位論文抄録

〔目的〕 アンギオテンシンⅡタイプ1受容体ブロッカー (ARB) が糖尿病の新規発症を減少させることが報告され、糖尿病での有用性が注目されている。今回、肥満・2型糖尿病マウス (db/db マウス) におけるチアゾリジン系薬剤と ARB の併用療法の意義について検討した。

〔方法〕

〔実験 I〕 db/db マウスを、(1)ビークル投与群、(2)ピオグリタゾン(10 mg/kg/day)投与群、(3)カンデサルタン(1 mg/kg/day)投与群、(4)ピオグリタゾン(10 mg/kg/day)とカンデサルタン(1 mg/kg/day)の併用群に分け、5週間投与後の効果について詳細に比較検討した。

〔実験 II〕 db/db マウスに superoxide dismutase (SOD) 様物質であるテンポールを5週間投与し、酸化ストレスの関与についても検討した。

〔結果〕

〔実験 I〕 db/db マウスにおける耐糖能とインスリン感受性の改善効果は、ピオグリタゾンがカンデサルタンよりも有意に強かったが、心臓の炎症や線維化、糸球体の炎症および硬化の抑制に関しては、カンデサルタンは少なくともピオグリタゾンと同等の効果があった。すなわち、2型糖尿病による心臓および腎臓合併症に AT1 受容体が直接関与していると考えられた。一方、ピオグリタゾンとカンデサルタンの併用群は、心臓の炎症や線維化、糸球体の炎症や硬化を単剤投与群よりも有意に抑制した。さらに、組織内のスーパーオキシドを併用投与が単剤投与よりも有意に減少させ、その機序に併用投与による NADPH oxidase の減少や SOD の増加が関与していた。血管内皮機能 (アセチルコリンによる内皮依存性弛緩反応) 障害についても併用群が単剤投与群よりも有意に改善したが、その機序には併用投与による Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) のリン酸化亢進が関与していた。さらに、ピオグリタゾンにカンデサルタンを併用すると、ピオグリタゾンによる耐糖能やインスリン感受性の改善効果の増強、膵臓でのインスリン含量保持作用の増強がみられた。また、膵臓の酸化ストレスの減少効果も併用群でさらに増強された。

〔実験 II〕 テンポール投与で db/db マウスの組織酸化ストレスを正常化させると心臓の炎症・線維化、糸球体の炎症・硬化が著明に抑制され、また、耐糖能やインスリン感受性も改善した。一方、血管内皮機能では有意な改善はみられなかった。

〔結論〕 ピオグリタゾンにカンデサルタンを併用することにより、糖尿病性心血管・腎合併症の抑制効果の増強、さらにインスリン感受性や耐糖能の改善効果の増強がみられ、それらの機序に酸化ストレス抑制の増強が関与する。一方、併用投与による血管内皮機能の改善増強は酸化ストレスよりも eNOS リン酸化の亢進が関与する。以上から、糖尿病における心血管・腎合併症ならびにインスリン抵抗性に対する治療戦略としてチアゾリジン系薬剤と ARB の併用が有用であると考えられる。