

学位論文内容の要旨

| 論文提出者氏名 | 論文審査担当者 |
|--|--|
| 宮村昌利 | 主査教授 花房 俊昭 副査教授 朝日 通雄 副査教授 勝間田 敬弘 副査教授 森田 大 |
| 主論文題名 Effects of Acarbose on the Acceleration of Postprandial Hyperglycemia-Induced Pathological Changes Induced by Intermittent Hypoxia in Lean Mice (食後高血糖により惹起される病理学的変化の間断的低酸素による増強に対する α -グルコシダーゼ阻害薬の効果) | |
| 学位論文内容の要旨 | |
| 《背景》 糖尿病は心血管疾患の主要な危険因子であり、心筋病理学的変化として心筋細胞の肥大や間質の線維化を伴う変化が認められる。その機序には糖尿病による高血糖のみならず、酸化ストレス亢進の関与なども示唆されている。血糖値の正常化は心血管障害の改善にはたらくが、持続的な高血糖よりも、食後高血糖の方が血管内皮機能障害に結びつきやすいことも報告されており、経口 α -グルコシダーゼ阻害薬アカルボースが食後高血糖の抑制と酸化ストレスの軽減に有効であると期待されている。 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) により心血管疾患のリスクが上昇することが知られており、その機序として間断的低酸素曝露や交感神経活性化、血圧上昇などが推定されている。糖尿病患者では SAS 合併率が高く、また糖尿病に SAS を合併した患者において、心血管疾患の発症率が糖尿病単独よりも高い可能性があることが報告されている。 | |

《目 的》

食後高血糖による心筋病理学的変化が間歇的低酸素で増悪することを明らかにし、この変化に対する α -グルコシダーゼ阻害薬の効果を検討する。

《方 法》

C57BL/6J マウス (8 週齢雄) を用い、通常餌を自由に摂食させる自由摂食群 (ad libitum, AL 群)、食餌時間を 1 日 2 回、各 1 時間とする制限食群 (restricted diet, RD 群)、制限食群に 0.02% アカルボースを混餌にて投与する群 (RD+ α -GI 群) の 3 群に分けた。さらにこれら 3 群を、日中 8 時間のみ酸素濃度が 5% と 21% を 30 秒毎に繰り返す間歇的低酸素環境あるいは通常大気下に分けて 10 日間飼育した。10 日目に血行動態を測定の後、採血ならびに心臓摘出を行った。一部の左室心筋組織は光顕的観察を行い、左室心筋細胞横径や間質線維化率の測定を行なった。また、残りの左室心筋組織にて NADPH 依存性活性酸素の定量、4-ヒドロキシ 2-ノネナル (4-HNE) ならびにアンジオテンシン II の免疫組織化学、RT-PCR による TNF- α mRNA 測定などを行った。

《結 果》

血漿血糖値は、AL 群では 120 mg/dl から 160 mg/dl の間で推移し、持続的に上昇していた。一方、RD 群では摂食前値 90.5 ± 10.5 mg/dl より摂食後 1 時間値 145.5 ± 13.5 mg/dl と有意に上昇したが、RD+ α -GI 群では 80 mg/dl から 110 mg/dl の間で推移し、食後高血糖は認めなかった。屠殺時に測定した心拍数ならびに収縮期血圧は、すべての群において有意差を認めなかった。

左室心筋細胞横径は、通常大気下で AL 群、RD 群、RD+ α -GI 群それぞれ $15.1 \pm 0.2 \mu\text{m}$ 、 $16.1 \pm 0.2 \mu\text{m}$ 、 $15.9 \pm 0.3 \mu\text{m}$ に対し、間歇的低酸素曝露では $16.9 \pm 0.2 \mu\text{m}$ 、 $17.6 \pm 0.3 \mu\text{m}$ 、 $16.3 \pm 0.2 \mu\text{m}$ であり、間質線維化率は $1.2 \pm 0.1\%$ 、 $1.8 \pm 0.1\%$ 、 $1.3 \pm 0.1\%$ に対し、間歇的低酸素曝露で $2.3 \pm 0.1\%$ 、 $2.4 \pm 0.1\%$ 、 $1.3 \pm 0.1\%$

であった。間歇的低酸素状態で AL 群、RD 群の心筋細胞横径、間質線維化率は増加したが、RD+ α -GI 群では心筋細胞横径、間質線維化率ともに抑制されており、間歇的低酸素状態でより効果的であった。

また、間歇的低酸素曝露により、AL 群に比して RD 群で NADPH 依存性活性酸素産生量ならびに 4-HNE、アンジオテンシン II 発現の増加がみられ、TNF- α mRNA 発現の増強も認めたが、これらはすべて RD+ α -GI 群で抑制されていた。

《考察と結論》

日中 8 時間のみ酸素濃度が 5%と 21%を 30 秒毎に繰り返す 10 日間の間歇的低酸素曝露は、食後高血糖マウスモデルにおける左室心筋細胞の肥大や間質線維化を増悪させ、酸化ストレスを亢進し、炎症性サイトカインを増加させた。 α -グルコシダーゼ阻害薬アカルボースは、このモデルにおいて心筋病理学的変化を抑制したが、その機序として酸化ストレスの軽減や炎症性サイトカイン発現の抑制などが推定された。臨床的には、SAS を合併した糖尿病患者における心筋病理学的変化に α -グルコシダーゼ阻害薬が有効である可能性が示唆された。本実験では屠殺時の心拍数と収縮期血圧に変化は見られず、心筋病理学的変化に対する血行動態の影響は少ないと考えられた。しかし、低酸素環境では交感神経活性の亢進や血圧上昇の報告もあり、交感神経活性の役割については更なる検討が必要である。

《結 語》

今回の実験結果から、間歇的低酸素環境下にある糖尿病患者において、 α -グルコシダーゼ阻害薬による食後高血糖の抑制と酸化ストレスの軽減が心リモデリングの予防に有効である可能性が示唆された。

審査結果の要旨および担当者

| 報告番号 | 甲第 | 号 | 氏名 | 宮村昌利 |
|--|----|---|-------------|------|
| 論文審査担当者 | | | 主査教授 花房 俊昭 | |
| | | | 副査教授 朝日 通雄 | |
| | | | 副査教授 勝間田 敬弘 | |
| | | | 副査教授 森田 大 | |
| 主論文題名 | | | | |
| Effects of Acarbose on the Acceleration of Postprandial Hyperglycemia-Induced Pathological Changes Induced by Intermittent Hypoxia in Lean Mice | | | | |
| (食後高血糖により惹起される病理学的変化の間歇的低酸素による増強に対する α -グルコシダーゼ阻害薬の効果) | | | | |
| 論文審査結果の要旨 | | | | |
| <p>糖尿病は心血管疾患の主要な危険因子であり、心リモデリングの原因として知られているが、その機序には糖尿病による高血糖のみならず、酸化ストレス亢進の関与などもあるとされている。血糖値の正常化は心血管障害の改善にはたらくが、持続的な高血糖よりも、食後高血糖の方が血管内皮機能障害に結びつきやすい可能性が報告されている。このため、経口α-グルコシダーゼ阻害薬が食後高血糖の抑制と酸化ストレスの軽減により、心リモデリングの抑制に有効ではないかと考えられている。一方、睡眠時無呼吸症候群が糖尿病患者に合併した場合に、心血管疾患の発症率が糖尿病単独よりも多い可能性がある。本研究ではこれらを背景に、食後高血糖による心筋病理学的変化が間歇的低酸素暴露で増強することを明らかにし、この変化に対するα-グルコシダーゼ阻害薬の効果を検討している。</p> <p>申請者は、日中8時間のみ酸素濃度が5%と21%を30秒毎に繰り返す10日間の間歇的低酸素環境と食後高血糖モデルマウスを用いて、食後高血糖と間歇的低酸素負荷が心臓に及ぼす影響とα-グルコシダーゼ阻害薬の効果を調べた。</p> | | | | |

その結果、間歇的低酸素曝露は、食後高血糖マウスモデルにおける左室心筋細胞の肥大や間質線維化を増悪させ、酸化ストレスを亢進し、炎症性サイトカインを増加させた。このモデルにおいて、 α -グルコシダーゼ阻害薬は心筋病理学的変化を抑制することを明らかにしたが、その機序として食後高血糖の抑制のみならず、酸化ストレスの軽減や炎症性サイトカイン発現の抑制などが推定されることを見出している点も興味深い。

本研究により、睡眠時無呼吸症候群を合併した糖尿病患者における心血管疾患の予防に対する新たな治療ストラテジーの提唱につながるのではないかと考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

（主論文公表誌）

Journal of Pharmacological Sciences 114(1): 32-40, 2010