

|              |  |
|--------------|--|
| Title        | Effect of alogliptin, pioglitazone and glargine on pancreatic $\beta$ -cells in diabetic db/db mice  |
| Author(s)    | 川嶋, 聡  |
| Citation     | 大阪大学, 2011, 博士論文   |
| Version Type |  |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/58229">https://hdl.handle.net/11094/58229</a>  |
| rights       |  |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。 |

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨

〔 目的 〕 各種糖尿病治療薬の、肥満2型糖尿病における膵β細胞機能障害抑制作用の有無を、モデルマウスを用いて詳細に解析する。

〔 方法ならびに成績 〕 今回我々は、肥満糖尿病モデルであるC57BL/Ks db/db マウス(以下db/db)を用い、既に血糖上昇を認めている8週齢からチアゾリジン誘導体(pioglitazone、以下pio)、DPP4阻害薬(alogliptin、以下alo)、それら2剤の併用(以下pio+alo)、またはインスリン(glargine、以下gla)を16週齢まで投与することにより、これら薬剤の膵β細胞に与える影響を検討した。16週齢において、HbA1cは無治療群と比較し、alo群を除いた各治療群において著明に低値であった。中性脂肪値はalo群を除く各治療群で、遊離脂肪酸値はすべての治療群で、無治療群と比べ有意に低値であった。また、gla群を除く各群にインスリン感受性試験として腹腔内インスリン負荷試験を行ったところ、pioおよびpio+alo群にてインスリン抵抗性の著明な改善を認めた。膵β細胞機能の詳細な解析のため単離膵島を用いた還流実験を行ったところ、pio、pio+alo、gla群においては無治療群に比して明瞭な2相性のインスリン分泌が保たれており、さらにpio+alo及びgla群では、pio群に比べ、インスリン分泌能の有意な改善が認められた。単離膵島のインスリン含有量を測定したところ、alo群を除いた各治療群において、無治療群と比較して有意なインスリン含有量の改善を認めたが、pio、pio+alo、gla群の間には有意差を認めず、これら結果に一致して、膵β細胞機能に關する転写因子MafAの発現量も、pio、pio+alo、gla群において保たれていた。また、膵全体での膵島量も同様に、alo群を除いた各治療群において、無治療群と比較して著明な膵島量の増大を認め、pio、pio+alo、gla群の間には有意差を認めなかった。

〔 総括 〕 glargine またはpioglitazoneの投与により、肥満糖尿病モデルマウスにおいて 膵β細胞機能および膵島量の著明な改善効果が認められた。また、このモデルではalogliptin 単独投与の効果は少なかったが、pioglitazoneにalogliptinを併用することにより、glargine治療と同程度までのグルコース応答性インスリン分泌改善効果が期待し得ることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究において筆者らは、肥満糖尿病モデルマウスを用い、チアゾリジン誘導体(pioglitazone、以下pio)、DPP4阻害薬(alogliptin、以下alo)、それら2剤の併用(以下pio+alo)、またはインスリン(glargine、以下gla)を投与することにより、生体内においてこれらが膵β細胞に与える影響を検討した。血糖コントロールは無治療群と比較し、alo群を除いた各治療群において有意に改善していた。単離膵島のインスリン含有量および膵全体での膵島量は、alo群を除いた各治療群において無治療群と比較して有意に増大していたが、pio、pio+alo、gla群の間には有意差を認めず、これら結果に一致して、膵β細胞機能に關する転写因子MafAの発現量も、pio、pio+alo、gla群において保たれていた。膵β細胞機能の詳細な解析のため単離膵島を用いた還流実験を行ったところ、pio、pio+alo、gla群においては無治療群に比して明瞭な2相性のインスリン分泌が保たれており、さらにpio+alo及びgla群では、pio群に比べ有意な改善が認められた。そのメカニズムを検討するため、その発現がMafAによって制御され、糖尿病状態では低下することが知られているGLP-1レセプターの発現を評価したところ、無治療群およびalo群にては低下していたGLP-1レセプターの発現がpio投与により保たれており、aloがその効果を発揮するのに、pioによるGLP-1レセプター発現保持効果が関与したことが示唆された。糖尿病治療薬のβ細胞保護効果について、そのメカニズムも含め詳細に解析した本研究は、学位に値するものと考えられる。

【60】

|            |   |
|------------|---|
| 氏名         | かわ しま さとし<br>川 嶋 聡  |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士(医学)  |
| 学位記番号      | 第 24382 号   |
| 学位授与年月日    | 平成23年3月25日  |
| 学位授与の要件    | 学位規則第4条第1項該当<br>医学系研究科内科系臨床医学専攻   |
| 学位論文名      | Effect of alogliptin, pioglitazone and glargine on pancreatic β-cells in diabetic db/db mice<br>(db/dbマウスにおける、アログリブチン、ピオグリタゾン及びグラルギンの膵β細胞保護効果についての検討) |
| 論文審査委員     | (主査)<br>教授 下村伊一郎<br>(副査)<br>教授 伊藤 壽記 教授 宮崎 純一   |