

学位授与番号	医博甲第1445号
学位授与年月日	平成12年12月31日
氏名	安藤 仁
学位論文題目	ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 γ アゴニストによるマクロファージ活性化制御と 1型糖尿病発症抑止
論文審査委員	主査 教授 小林 健一 副査 教授 馬 淵 宏 教授 中尾 眞二

内容の要旨及び審査の結果の要旨

1型糖尿病の発症過程において、マクロファージはランゲルハンス島（ラ島）炎の形成と膵 β 細胞破壊に深く関与する。チアゾリジン系薬剤は、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 γ のリガンドとして知られ、サイトカイン刺激により核内転写因子NF- κ Bの活性化を介して誘導される monocyte chemoattractant protein 1 や plasminogen activator inhibitor type 1 の遺伝子発現を抑制することから、同じくNF- κ Bによって制御されているマクロファージ活性化も抑制しうる可能性が考えられた。そこで本研究では、少量頻回ストレプトゾトシン（MLDS）投与によるマウス自己免疫性糖尿病モデルを用い、チアゾリジン系薬剤であるピオグリタゾン（Pio）によるマクロファージ活性化・ラ島炎形成を標的とした糖尿病発症抑止効果を検討した。

interferon- γ （IFN- γ ）と lipopolysaccharide（LPS）は、用量依存性、相乗的にCD-1マウス単離腹腔内マクロファージからのNO産生を刺激した。Pioは、IFN- γ とLPSの共存下で亢進したNO産生を用量依存性に抑制した。雄性CD-1マウスに少量のストレプトゾトシン（STZ）40 mg/kgを5日間連続で腹腔内注射し作成したMLDS糖尿病の発症過程において、STZ投与開始後第7日に単離した腹腔内マクロファージには一過性のNO産生亢進を認めた。そこで、MLDSマウスにPio 0.01%混餌食をSTZ投与開始7日前より投与した結果、Pioはその腹腔内マクロファージ活性化を有意に抑制した。ラ島炎重症度もPio投与群では対照群に比し有意に低く、PioはMLDSマウスにおけるラ島への炎症細胞浸潤も阻害していた。最終的に、Pio投与は糖尿病発症率を有意に低下させた。一方、STZ投与開始7日前からのPio投与は大量単回STZ（250 mg/kg）投与による糖尿病発症には影響を及ぼさなかった。以上より、Pioはマクロファージ活性化を抑制し、MLDS糖尿病発症における自己免疫過程を阻害することが明らかとなった。

本研究は、すでに2型糖尿病の治療薬として普及しているチアゾリジン系薬剤に1型糖尿病の発症・進行を抑止する内服薬として有用性を示したものであり、今後の1型糖尿病治療に貢献する業績であると評価できる。