

福島県立医科大学 学術機関リポジトリ



Title	GLP 1受容体作動薬がインスリン感受性に及ぼす影響についての検討(内容・審査結果要旨)
Author(s)	山崎, 聡
Citation	
Issue Date	2014-03-25
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/603
Rights	
DOI	
Text Version	none

This document is downloaded at: 2020-01-06T12:24:55Z

論文内容要旨

しめい 氏名	山崎 聡
学位論文題名	GLP-1 受容体作動薬がインスリン感受性に及ぼす影響についての検討
<p>【序論】 インクレチンの一つである GLP-1 は血糖依存的なインスリン分泌、グルカゴン分泌抑制により血糖降下作用を有する。GLP-1 受容体は膵臓だけでなく種々の臓器に発現し、膵保護や抗動脈硬化等の様々な膵外作用が報告されてきた。しかしながら糖尿病の主要な病態であるインスリン抵抗性への影響についてはまだ十分に解明されていない。そこで我々は、GLP-1 受容体作動薬であるリラグルチドを用いて GLP-1 のインスリン抵抗性に及ぼす影響とその作用機序について検討した。</p> <p>【方法】 6 週齢、雄、wistar ラットを通常餌および高脂肪餌(60%)にて 3 週間飼育し、その後、リラグルチド(0, 0.05, 0.1 mg)を 1 週間皮下注射した。2g/kg 静脈グルコース負荷試験(ivGTT)、高インスリン正常血糖クランプ試験を行い、耐糖能、インスリン感受性を評価し、肝臓、骨格筋、白色脂肪におけるインスリンシグナルを蛋白、mRNA レベルで解析した。</p> <p>【結果】 通常餌では、リラグルチド投与(0.05, 0.1 mg)によって体重はそれぞれ 18.0%, 22.1%の濃度依存的に減少したが、空腹時血糖値(FPG)はコントロールと比較して有意な差を認めなかった。ivGTT では、リラグルチド投与により負荷後 30 分の血糖値のみ有意に低下した。高インスリン正常血糖クランプ検査では、全身のインスリン感受性を示す Glucose infusion rate (GIR)は、リラグルチド投与によりそれぞれ 17.9%, 14.0%増加し、肝臓でのインスリン感受性を示す clamp hepatic glucose output (cHGO)は、それぞれ 48.7%, 48.0%低下した。末梢組織でのインスリン感受性を示す Insulin-stimulated glucose disposal rate (IS-GDR)に有意な差は認めなかった。</p> <p>一方、高脂肪餌では、体重はリラグルチド 0.1mg 投与群のみが 9.8%有意に減少し、FPG に差はなかった。ivGTT ではリラグルチド投与によって負荷後の血糖値は有意に低下した。高インスリン正常血糖クランプ検査ではリラグルチド投与(0.05, 0.1 mg)によって GIR はそれぞれ 10.5%, 11.8%増加し、cHGO はそれぞれ 56.7%, 33.2%低下した。IS-GDR はそれぞれ 5.9%, 10.0%増加し、肝臓と末梢組織のインスリン抵抗性の改善が認められた。</p> <p>また、通常餌、高脂肪餌の両群でリラグルチド投与により肝臓の Akt 及び AMPK のリン酸化が増強した。骨格筋では高脂肪餌においてのみリラグルチド投与によって Akt 及び AMPK のリン酸化が増強しクランプ検査の結果と一致した。oil red 染色では高脂肪餌で沈着した肝臓の脂肪滴がリラグルチドにより有意に減少した。</p> <p>【考察】 本研究により、体重減少と関係なく、リラグルチドのインスリン感受性亢進作用が認められた。通常餌での正常耐糖能状態では、肝臓でのみ Akt、AMPK を介したインスリン感受性が亢</p>	

進し、高脂肪餌でのインスリン抵抗性状態では、肝臓及び骨格筋において Akt、AMPK を介するインスリン抵抗性改善作用が明らかになった。さらにリラグルチドによる脂肪肝の改善作用が明らかになった。

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

平成 26 年 1 月 7 日

大学院医学研究課長様

下記の通り学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

申請者 山崎 聡

学位論文題名

The effects of GLP-1 receptor agonist on insulin sensitivity

(GLP1 受容体作動薬がインスリン感受性に及ぼす影響についての検討)

Liraglutide は近年、臨床使用が可能となった GLP-1 受容体作動薬である。Liraglutide の主な作用は血糖依存性のインスリン分泌促進、グルカゴン分泌抑制であると考えられている。臨床報告では liraglutide がインスリン感受性にも影響する可能性が示唆されているが、そのメカニズムは十分に解明されてはいない。申請者は liraglutide とインスリン感受性の関連についてモデルラットを用いて研究を行った。

研究では通常食餌と高脂肪食餌を与えた 2 群のラットに liraglutide を投与し、投与 1 週後の生理的変化、グルコースクランプによる耐糖能、AMPK 等の細胞内シグナル、糖新生・脂肪新生に関わる遺伝子発現、肝組織の変化を比較検討した。正常食餌ラットでは liraglutide 投与により血糖低下、体重減少、中性脂肪減少、肝臓のインスリン感受性の増加、肝臓の Akt、AMPK 活性化、肝臓での糖新生抑制と脂質新生抑制の遺伝子発現、体重増加による耐糖能異常の改善が見られた。高脂肪食餌ラットでは、上記に加え、骨格筋での Akt、AMPK 活性化、脂肪肝の発症抑制、体重増加に依存しない耐糖能改善が見られた。以上の結果から liraglutide は肝臓、骨格筋の AMPK を介しインスリン感受性を上昇させ、糖新生、脂質新生に関与し、高脂肪食による脂肪肝の発症を抑制すると結論した。

生活習慣と関連が深い 2 型糖尿病の治療にはインスリン抵抗性改善が重要な治療標的になると考えられる。申請者は、近年発売された GLP-1 受容体作動薬のインスリン感受性改善効果に注目し、その機序を基礎的に明らかにした。更に、肥満状態においては、インスリン抵抗性改善に加えて脂肪肝抑制の効果があることを示した。2 型糖尿病治療に新たに上梓された薬剤のインスリン感受性改善効果の機序を解明し、臨床に近いモデルでその効果を示した意義は大きい。得られた知見は、実臨床で今後の 2 型糖尿病に対する治療戦略を構築する上で有益であり、時流を捉えた研究成果であるといえる。よって、本研究は学位授与に相応しいと考えられる。

論文審査委員

主査 石龍鉄樹

副査 猪狩次雄

副査 相川 健