

学位論文抄録

テルミサルタンのもつ選択的 peroxisome proliferator-activated receptor- γ 作用の
2 型糖尿病マウスにおける血管障害への有効性
(Beneficial effect of selective peroxisome proliferator-activated receptor- γ
activity of Telmisartan on vascular injury in type 2 diabetic mice)

外山 研介

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

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

【背景】アンギオテンシンII受容体遮断薬(ARB)であるテルミサルタンはAT1受容体を阻害するだけでなく、選択的Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ (PPAR γ)作用を有することが報告されている。しかし、テルミサルタンのもつ選択的PPAR γ 作用の糖尿病性血管障害における意義については不明である。我々はテルミサルタンのもつ選択的PPAR γ 作用を介した血管保護効果の意義について検討を行った。

【方法】2型糖尿病モデルマウス(db/dbマウス)を、(1)Vehicle群、(2)テルミサルタン単独群(10mg/kg/day)、(3)テルミサルタン(10mg/kg/day)+GW9662 (PPAR γ antagonist, 10mg/kg/day)併用群、(4)GW9662単独群(10mg/kg/day)、(5)ロサルタン単独群(10mg/kg/day)に分け、各薬剤を8週間投与し、血管の内皮機能、血管リモデリング、炎症、eNOS、NF κ B活性化(リン酸化I κ B α 抗体を用いた蛍光免疫染色法による定量化)等に対する効果について比較検討を行った。

【結果】非糖尿病のdb/mマウス(コントロール)と比べて、db/dbマウスは内皮依存性血管弛緩反応の障害、冠動脈壁肥厚、冠動脈周囲のマクロファージ浸潤と線維化が著明であった。テルミサルタンはdb/dbマウスの上述の血管障害を有意に改善し、その効果はロサルタンよりも強力であった。コントロールマウスと比べてdb/dbマウスの血管eNOSリン酸化は著明に低下していたが、テルミサルタンはロサルタンよりもリン酸化を有意に改善した。さらに、コントロールマウスと比べてdb/dbマウスでは大動脈と冠動脈内皮・中膜でNF κ B活性およびTNF α の発現が著明に増加していたが、テルミサルタンはいずれも有意に抑制したのに対して、ロサルタンは抑制しなかった。上記のテルミサルタンによる効果はいずれもPPAR γ antagonistの同時投与により抑制された。また、db/dbマウスで認められた血管におけるPPAR γ 発現の減少はテルミサルタンで改善されたが、テルミサルタンとGW9662を併用するとその効果は消失した。

【結論】(1)テルミサルタンは2型糖尿病の血管内皮機能障害、冠動脈リモデリング、炎症をロサルタンと比べて有意に改善した。(2)テルミサルタンの血管保護作用には、選択的PPAR γ 作用を介するeNOS活性化とNF κ B活性化抑制が関与している。(3)PPAR γ 作用をもつARBは、糖尿病性血管障害に対する有用な治療戦略と考えられる。