

氏 名（本籍）	鈴 木 将 玄（東京 都）
学 位 の 種 類	博 士（医 学）
学 位 記 番 号	博 甲 第 3781 号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科
学 位 論 文 題 目	<b>Effects of atorvastatin on glucose metabolism and insulin resistance in KK/Ay mice</b> (KK/Ay マウスにおけるアトルバスタチンの糖代謝およびインスリン抵抗性に関する効果)
主 査	筑波大学教授 薬学博士 幸 田 幸 直
副 査	筑波大学教授 五十嵐 徹 也
副 査	筑波大学教授 医学博士 関 澤 清 久
副 査	筑波大学助教授 医学博士 範 江 林

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

### （目的）

糖尿病における動脈硬化性疾患の発症は非糖尿病患者の 2～3 倍も高く、また 2 型糖尿病においては虚血性心疾患のリスクが極めて高いことが知られている。そこで糖尿病における虚血性心疾患の発症を抑制するためには、高脂血症・高血圧などのリスクを徹底して管理すべきであるとされている。

インスリン抵抗性は糖尿病の発症・進展に重要な役割を果たすだけでなく、metabolic syndrome の主要な病態と考えられている。このインスリン抵抗性を改善することは、糖代謝のみならず動脈硬化抑制という観点からも大きな意義があると考えられる。HMG-CoA 還元酵素阻害薬のプラバスタチンによって糖尿病の新規発症が有意に抑制されるという WOSCOPS のサブ解析結果より、HMG-CoA 還元酵素阻害薬が糖代謝にも良い影響を与える可能性が示唆されたが、動物モデルを用いての糖代謝に対する作用やインスリン抵抗性に対する作用は十分に解析されていない。

本実験は、2 型糖尿病の優れたモデル動物として知られている KK/Ay マウス（肥満、高インスリン血症、インスリン抵抗性、高脂血症、高血糖）を用いて、アトルバスタチンの糖代謝およびインスリン抵抗性に対する作用、およびその機序を検討した。

### （対象と方法）

8 週齢の KK/Ay マウスを用い、血漿トリグリセリド（TG）値が 280mg/dl 以上の個体を選択し、血糖値・血漿 TG 値・遊離脂肪酸（FFA）値・体重の平均が等しくなるように 4 群（A：OGTT-control, B：OGTT-atorvastatin, C：ITT-control, D：ITT-atorvastatin）に分けた。

各群にアトルバスタチン（30mg/kg/day）を 4 週間経口投与した後、A 群・B 群は経口ブドウ糖負荷試験（OGTT：2g/kg）を、C 群・D 群はインスリン負荷試験（ITT：1U/kg）を行った。

また OGTT 後の A 群・B 群に対し、さらにアトルバスタチンを 1 週間投与した後、絶食 16 時間後およ

びアドリブの2群に分けて採血・解剖し、血漿アディポネクチンおよびレプチンを測定した。さらに肝臓中の脂質代謝・糖代謝・インスリン情報伝達系に関連する因子として、phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK), glucose-6-phosphatase (G6Pase), insulin receptor substrate-2 (IRS-2), insulin receptor (IR), sterol regulatory element binding protein-1 (SREBP-1), SREBP-2, fatty acid synthase (FAS), liver X receptor (LXR), acetyl-CoA carboxylase (ACC), peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) の mRNA 発現をノーザン・プロット法で測定した。

#### (結果)

アトルバスタチンの4週間投与により、non-HDL-コレステロールは有意に低下した。OGTTにおいてアトルバスタチンは、非投与群と比較して糖負荷30分後の血糖値上昇を有意に抑制し、また糖負荷前・糖負荷30分後・60分後の血漿インスリン値およびinsulin resistance indexを有意に低下させた。

血漿アディポネクチン濃度に関しては有意な変動は認められなかった。またKK/Ayマウスは高レプチン血症・レプチン抵抗性を呈するが、血漿レプチン濃度は低下傾向を示したものの有意の差は認められなかった。

ノーザン・プロット解析の結果、絶食ではアトルバスタチン投与により肝臓中のSREBP-1およびG6PaseのmRNA発現の低下を認めたが、その他の遺伝子発現に大きな変動は認められなかった。アドリブではアトルバスタチン投与によりSREBP-1およびFASのmRNA発現の低下、SREBP-2のmRNA発現の増加を認めた。

#### (考察)

インスリン抵抗性は冠動脈疾患の重要な代謝病態であり、その改善は糖尿病を合併した高脂血症患者における動脈硬化性疾患の予防に大きな役割を果たすと考えられる。

本実験で、アトルバスタチンはKK/Ayマウスにおいてnon-HDL-コレステロールを有意に低下させ、インスリン抵抗性モデル動物においても脂質低下作用を有することを示した。またOGTTにおいても血糖値の上昇を有意に抑制し、血漿インスリン値およびinsulin resistance indexも有意に低下したことから、インスリン抵抗性改善作用を有することが示された。

肝臓における各種因子mRNA発現の検討で、絶食下のアトルバスタチン投与によりPEPCK発現は変動せず、G6Pase発現が低下することより糖新生系が抑制されていること、またIRおよびIRS-2の発現が変動しておらず、インスリン情報伝達系が阻害されていないこと、SREBP-1発現の低下により脂肪酸合成系が低下していることが示唆された。また非絶食時においても同様にアトルバスタチン投与によりSREBP-1およびFAS発現の低下が認められた。

以上より、アトルバスタチンは肝臓における脂肪酸合成を抑制することで、インスリン抵抗性の原因となる脂肪肝進展を抑制し、その結果、肝臓におけるインスリン抵抗性を改善している可能性が考えられた。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

大規模試験により、HMG-CoA還元酵素阻害薬は糖代謝にも良い影響を与える可能性が示唆された。本研究では、HMG-CoA還元酵素阻害薬アトルバスタチンをモデル薬物として、2型糖尿病の優れたモデル動物として知られているKK/Ayマウスを用いて、アトルバスタチンの糖代謝およびインスリン抵抗性に対する作用、およびその機序を検討したものである。その結果、KK/Ayマウスにおいて、アトルバスタチンは血漿脂質を低下させ、インスリン抵抗性を改善することにより糖代謝を改善することが示唆された。その機序としては、アトルバスタチンによる肝臓中のG6Pase発現抑制による糖新生の抑制やSREBP-1発現抑制に

よる脂肪合成抑制に基づくインスリン抵抗性の改善などが考えられた。本研究結果は、アトルバスタチンという限定された HMG-CoA 還元酵素阻害薬について得られたものであるが、その作用機序の解明は、意義のあるものと考えられ、臨床研究への応用により、糖尿病を合併した高脂血症患者における動脈硬化性疾患の予防に大きな力になるものと評価できる。なお、本研究は Journal of Atherosclerosis and Thrombosis に掲載が決定されている。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。