

京都大学	博士 (医学)	氏名	趙 明 明
論文題目	Azilsartan treatment improves insulin sensitivity in obese spontaneously hypertensive koletsky rats 自然発症肥満高血圧モデル、コレツキーラットにおけるアジルサルタンのインスリン抵抗性改善効果		
(論文内容の要旨)			
<p>高血圧はメタボリックシンドロームの構成要素の1つであり、インスリン抵抗性や耐糖能異常、脂質異常症に高頻度に合併する。メタボリックシンドローム患者に共通してレニン-アンジオテンシン系の活性化が認められることは良く知られている。アンジオテンシン II タイプ1 (AT1) 受容体のシグナルを阻害することによりメタボリックシンドロームが改善することが動物実験や臨床研究において示されている。いくつかの AT1 受容体拮抗薬は、げっ歯類の検討において、インスリン抵抗性改善作用を有することが報告されている。しかしながら、降圧薬の代謝改善作用については正常血圧の動物を用いた検討結果であることが多く、高血圧下での検討結果とは異なる可能性がある。</p> <p>アジルサルタン (TAK-536) は新しい AT1 受容体拮抗薬である。ステージ1および2の高血圧患者を対象とした無作為抽出二重盲検プラセボ対照試験において、アジルサルタンはオルメサルタンやバルサルタンよりも、副作用の発現を増加させることなく、高い降圧目標達成率を示し、優れた効果が報告されている。放射性リガンドを用いた <i>in vitro</i> の結合機能解析においてアジルサルタンはオルメサルタン、テルミサルタン、バルサルタンあるいはイルベサルタンより強力にヒト AT1 受容体を阻害することが示されている。</p> <p>自然発症高血圧 (SHR) ラットのバックグラウンドとレプチン受容体にナンセンス変異を有するコレツキーラットでは過食や肥満、インスリン抵抗性、高脂血症が認められる。本研究ではコレツキーラットの代謝異常に対するアジルサルタンの効果を検討した。</p> <p>雄性コレツキーラットにアジルサルタン 2 mg/kg/day を3週間投与した。血圧はテールカフ法を用いて測定した。血液生化学および各種ホルモン濃度は酵素法あるいは酵素免疫法を用いて測定した。経口ブドウ糖負荷試験は15時間絶食の後、ブドウ糖 (4 g/kg) を負荷し、負荷前および20、60、120分後に採血を行った。遺伝子発現は定量PCR法を用いて解析した。</p> <p>コレツキーラットにおいてアジルサルタン投与により血圧低下および、空腹時血中インスリン濃度、HOMA-IRの低下が認められ、経口ブドウ糖負荷試験における血糖および血中インスリン濃度の上昇が抑制された。また、摂食量や体重の増加抑制も認められた。そこでアジルサルタン投与群に摂食量を合わせる pair-feeding</p>			

実験を行った。pair-feeding 群の体重はアジルサルタン投与群と同程度に抑制されたが、インスリン感受性の改善はアジルサルタン投与群においてより強く認められた。アジルサルタン投与による血中中性脂肪濃度や遊離脂肪酸濃度の変化は認められず、脂肪組織における peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) 遺伝子およびアディポネクチンや aP2 などの PPAR $\gamma$  標的遺伝子の発現についても変化は認められなかった。一方、脂肪組織における 11b-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 遺伝子の発現はアジルサルタン投与により抑制された。

自然発症肥満高血圧モデルコレツキーラットを用いた検討において、アジルサルタンは強力な降圧作用に加えインスリン感受性改善作用を有することが明らかとなった。この作用は摂食量や体重の抑制、脂肪組織における PPAR $\gamma$  の活性化に非依存性の作用であると考えられた。アジルサルタンによるインスリン感受性改善メカニズムについては、さらなる研究が必要であるが、本研究によりアジルサルタンがメタボリックシンドロームの治療において有用である可能性が示された。

(論文審査の結果の要旨)

アジルサルタン (AZL) は新しい AT1 受容体拮抗薬 (ARB) である。一方、コレツキー (KOL) ラットは、自然発症高血圧ラットのバックグラウンドにレプチン受容体遺伝子ナンセンス変異を有し、過食や肥満、インスリン抵抗性、脂質異常を呈する。本研究では KOL ラットを用いて AZL の代謝改善効果を検討した。AZL 投与により KOL ラットの血圧および空腹時血中インスリン濃度、HOMA-IR は低下し、耐糖能の改善も認められた。また、摂食量や体重の増加抑制も認められた。そこで AZL 投与群に摂食量を合わせる pair-feeding 実験を行った。pair-feeding 群の体重は AZL 投与群と同程度に抑制されたが、インスリン感受性の改善は AZL 投与群でより強く認められた。AZL 投与により血中中性脂肪や遊離脂肪酸濃度の変化は認められず、脂肪組織における PPAR $\gamma$  遺伝子およびアディポネクチンや aP2 などの PPAR $\gamma$  標的遺伝子の発現上昇も認められなかった。KOL ラットを用いた検討において、AZL は降圧作用に加えインスリン感受性改善作用を有することが明らかとなった。AZL は摂食量や体重の抑制、脂肪組織における PPAR $\gamma$  の活性化を介さないインスリン感受性改善作用を有すると考えられた。

以上の研究は ARB アジルサルタンのインスリン感受性改善作用の解明に貢献し、ARB の臨床的意義のさらなる理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 ( 医学 ) の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 26 年 3 月10 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。