

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ①・論	第 491 号	氏 名	上野 大輔
審 査 委 員 会 委 員		主査氏名	藤 島 誠 (印)
		副査氏名	吉 岡 秀 克 (印)
		副査氏名	木 村 俊 秀 (印)
<p> Cilnidipine regulates glucose metabolism and levels of high-molecular adiponectin in diet-induced obese mice (シルニジピンによる食餌誘導性肥満モデルマウスにおける白色脂肪の高分子アディポネクチンへの効果) 本論文はカルシウムチャンネル拮抗剤であるシルニジピンを食餌誘導性肥満モデルマウスに投与し脂質代謝等への影響を検討したものである。シルニジピン投与群と非投与対照群間に体重の増加、摂取食餌量、白色脂肪組織重量、epididymal 白色脂肪組織の中性脂肪量、血糖値や血清中のインスリン値、中性脂肪値、遊離脂肪酸値に有意差は認められなかったが、糖負荷試験とインスリン負荷試験においてシルニジピン投与群で血糖値が有意に低値を示した。epididymal 白色脂肪組織の TNF-α、レジスチンと IL-6 の mRNA を real time PCR により定量し、また血清中の TNF-α、レジスチンと IL-6 値も定量したが、いずれも両群に有為差はなかったが、epididymal と retroperitoneal 白色脂肪組織におけるアディポネクチン mRNA 量はシルニジピン投与群で有意に高値を示し、血清中の全アディポネクチンと高分子アディポネクチンもシルニジピン投与群で有意に高値を示し、さらに 3T3-L1 細胞による培養実験でもシルニジピン添加群でアディポネクチン mRNA 量と分泌されたアディポネクチン量は有意に高値を呈した。一方 L 型カルシウムチャンネル阻害剤であるニカルジピン投与群には糖負荷試験による血糖値の低下や血清アディポネクチン値の上昇は認められなかった。 これらの結果から申請者等はシルニジピンがアディポネクチン、特に高分子アディポネクチンの発現及び血中濃度を亢進させることでインスリン抵抗性の改善を生ずるので、代謝疾患に対する治療的優位さを有するとしている。 本論文はカルシウムチャンネル拮抗剤であるシルニジピンがアディポネクチンを介して糖代謝改善効果を有することを示唆したもので、今後の発展を期待して審査委員の合議により本論文は学位（博士）に値するものと認定した。 </p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 上野 大輔

論 文 題 目

Cilnidipine regulates glucose metabolism and levels of high molecular adiponectin in diet-induced obese mice (シルニジピンによる食餌誘導性肥満モデルマウスにおける白色脂肪の高分子アディポネクチンへの効果)

要 旨

【目的】今までにカルシウムチャネル拮抗剤による骨格筋における糖代謝改善効果が報告されているが、N型カルシウムチャネル拮抗剤であるシルニジピンによる糖代謝改善効果は不詳である。

今回、食餌誘導性肥満モデルマウスに対し、N型カルシウムチャネル拮抗剤であるシルニジピンを用い、白色脂肪組織における糖脂質代謝への影響を検討した。

【方法】8週齢の雄性のC57BL/6マウスを用い、高脂肪食(60% high fat diet)を4週間与え、食餌誘導性肥満モデルマウスを作製し、シルニジピンを0.5%メチルセルロースとともに飲料水に混ぜて2週間自然投与した。投与期間中、24時間ごとに摂食量、体重、飲水量の測定を行なった。

投与終了後、血清中の中性脂肪、遊離脂肪酸、インスリン、血糖の測定を行なった。また、肝、白色脂肪組織、骨格筋における糖代謝のメーカーとしてアディポネクチン、腫瘍壊死因子、レジスチン、

インターロイキン6をELISA法、Realtime PCR法にて測定した。

【結果】シルニジピン投与群でコントロール群と比較すると、それぞれが摂取したカロリー量、体重の増加、白色脂肪組織の重量、組織像に変化は見られなかった。また血糖値、および血清中のインスリン、中性脂肪、遊離脂肪酸濃度には有意差は認めなかったが、糖負荷試験、インスリン負荷試験において血糖の変化がシルニジピン群において有意に改善していた。代謝マーカーの測定では、シルニジピン投与群の白色脂肪細胞においては、腫瘍壊死因子、レジスチン、インターロイキン6は著変なかったが、血中、組織中、3T3L1細胞においてアディポネクチン、特に高分子アディポネクチン量の増加が見られた。また以上の効果はL型カルシウムチャネル拮抗剤のニカルジピンでは見られなかった。

【考察・まとめ】シルニジピンがアディポネクチン、特に高分子アディポネクチンに作用することで、糖代謝の改善につながったと考えられた。同様の効果はL型カルシウムチャネル拮抗剤のニカルジピンでは見られなかったためN型カルシウムチャネル拮抗剤による効果もしくはシルニジピンの構造特異的な影響が考えられた。またシルニジピンの直接白色脂肪組織への効果とあわせて交感神経などを介した間接的な作用も考えられた。

今回の結果から、N型カルシウムチャネル拮抗剤シルニジピンがインスリン抵抗性を改善し、今後糖尿病など糖代謝異常に対する新たな治療方法の一つとなりうる可能性が示唆された。