

The PPAR- γ agonist, pioglitazone, prevents hemorrhagic infarct after transient focal ischemia in the diabetic db/db mice

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2017-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 長谷川, 浩 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001981

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1812 号

The PPAR- γ agonist, pioglitazone, prevents hemorrhagic infarct after transient focal ischemia in the diabetic db/db mice

(ピオグリタゾン投与下 db/db マウス脳虚血モデルにおける脳保護作用に関する検討)

長谷川 浩 (はせがわ ひろし)

博士 (医学)

論文内容の要旨

肥満を基盤としたメタボリックシンドロームは耐糖能異常、高血圧、高脂血症を呈し脳梗塞のリスクファクターであることが知られている。Pioglitazone (PGZ) はインスリン感受性を改善させることから糖尿病治療薬として使用されている。また PGZ は核内受容体である PPAR γ のリガンドでもあり、その投与により Adiponectin (APN) の血中濃度を上昇、虚血下において様々な組織保護作用を持つ薬剤として近年注目されている。今回我々はレプチン欠損マウスである db/db マウスを使用し PGZ を投与、脳虚血再灌流モデルにおける脳保護作用に関する検討を行った。8 週齢雄性 db/db マウスに一週間 PGZ を強制経口投与 (25mg/kg) した後、インスリン感受性および APN の血中濃度を調べた。次いで中大脳動脈閉塞再灌流モデルを作成、再灌流後 24 および 72 時間で脳切片を作成し梗塞巣体積を測定、炎症や酸化ストレスについて免疫組織化学的に評価した。control 群では梗塞巣に出血性梗塞を見ることが多かった。一方 PGZ 投与群ではインスリン感受性の改善をみると同時に、再灌流後出血性梗塞を呈する確率は低下、梗塞巣も優位に縮小した ($P < 0.05$)。他各種免疫染色においても、薬物投与群で組織障害度の低下が確認された ($P < 0.05$)。PGZ 投与群では血清 APN も上昇していたが、免疫染色で梗塞巣及びその周囲で control 群に比べ APN の染色性の増加は認められることはなかった。APN は梗塞発症後その血中濃度が低下することが知られており、施術前の血中濃度上昇のみでは十分な効果が得られなかった可能性がある。ただ 1 週間の薬物投与でも db/db マウスにおいては抗糖尿病作用が観察されており、脂肪のリモデリングが成されたことが伺える。それにより炎症性アディポサイトカイン分泌が抑制され、炎症極期である亜急性期での梗塞巣減少、出血性梗塞の抑制につながった可能性がある。以上より、PGZ は糖尿病治療薬としてだけでなく、メタボリックシンドローム患者の急性期脳虚血治療への応用につながる可能性が示唆された。