

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

順天堂大学	博士 (医学)	氏名	長谷川 浩
論文題目	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)		

(論文内容の要約) (1000字~1500字)

【目的】

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。

【方法】

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。

【結果】

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がみられており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 ($P < 0.05$)。また PGZ 投与群では血清 APN が上昇していた。しかし免疫染色で梗塞巣及びその周囲で control 群に比べ APN 染色性の増加は認められることはなかった。他各種免疫染色においては薬物投与群で組織障害度の低下が確認された ($P < 0.05$)。

【考察】

APN は脂肪から分泌されるアディポサイトカインの一種であり、様々な組織保護作用を有することから近年注目を集めている。今回我々は PPAR γ のリガンドの一つであるチアゾリジン誘導体 PGZ を投与、脳梗塞発症前の APN 血中濃度を上昇させその脳保護作用に着目した。しかしながら急性期に劇的な梗塞巣の抑制は無く、亜急性期の db/db マウスにおいてその効果を認めるのみだった。

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。免疫染色でもそれを裏付けるような結果となっている。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。