

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1832 号

## Effect of Repetitive Glucose Spike and Hypoglycaemia on Atherosclerosis and Death Rate in Apo E-Deficient Mice

(アポ E 欠損マウスにおけるアテローム性動脈硬化と死亡率に対する繰り返されるグルコーススパイクと低血糖の影響)

中島 健一 (なかじま けんいち)

博士 (医学)

### 論文内容の要旨

これまでの報告では、食後高血糖や低血糖が心血管イベントのリスク因子になることが示されている。しかし、実際には、食後高血糖や低血糖が繰り返し起きた場合、あるいは、それらが組み合わさった場合に動脈硬化に与える影響は明らかになっていない。本研究では、繰り返す食後高血糖、繰り返す低血糖、繰り返す高血糖と低血糖の組み合わせたモデルをアポリポタンパク E ノックアウトマウス(ApoE KO マウス)において作製し、それぞれの動脈硬化に与える影響を検討した。具体的には、水を経口投与したコントロール群、毎日 2 回ブドウ糖液を経口投与し、1 日 2 回の食後高血糖を起こした食後高血糖群、ブドウ糖溶液経口投与により引き起こされた食後高血糖を sodium-glucose cotransporter 2(SGLT-2)阻害薬のイプラグリフロジンで是正した SGLT-2 阻害薬群を作製した。加えて、1 週間に 1 回インスリンを腹腔内注射し低血糖を誘導した低血糖群、毎日 2 回ブドウ糖液を経口投与し、さらに、1 週間に 1 回インスリンを腹腔内注射し低血糖を誘導した血糖変動群も作製した。これらの投与を 15 週間にわたり繰り返し、マウスの大動脈弁領域や大動脈領域をオイルレッド O 染色し、動脈硬化に与える影響を比較検討した。結果としては、大動脈領域においては、コントロール群と食後高血糖群の動脈硬化は有意な差を認めなかった。一方、食後高血糖群と比較して、SGLT-2 阻害薬群で大動脈領域の動脈硬化の進展が抑制された。しかし、その他の群では差が認められなかった。他方、低血糖群では生存率が有意に低かった。以上より、本モデルにおいては、繰り返し引き起こされる低血糖は、動脈硬化の進展に影響を与えなかったが、死亡率を増加させた。