

Arterial pressure lability is improved by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in streptozotocin-induced diabetic rats

吉川, 智子

<https://hdl.handle.net/2324/1831402>

出版情報 : Kyushu University, 2017, 博士 (医学) , 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



(別紙様式2)

氏 名	吉川 智子			
論 文 名	Arterial pressure lability is improved by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in streptozotocin-induced diabetic rats			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	北園 孝成
	副 査	九州大学	教授	笹栗 俊之
	副 査	九州大学	教授	外 須美夫

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

糖尿病と心血管イベントとの間には強い関連があるが、糖尿病患者における心血管イベント発症予防に関して、血糖降下のみでは十分な抑制が得られず、降圧が有効であると証明されてきた。糖尿病患者では、平均血圧は正常であっても短期・長期いずれの血圧変動も悪化していることが報告されており、血圧変動の悪化は心血管イベント増加につながることも示されてきた。これらの事実から、糖尿病患者の心血管イベント発症抑制には、平均血圧だけではなく血圧変動を改善することが重要と考えられる。**Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2)** 阻害薬は、インスリン非依存性の血糖降下作用を有する最も新しい糖尿病治療薬であるが、他の糖尿病治療薬にはない降圧作用や心血管イベント抑制効果が注目されている。その機序を考えるにあたり、申請者は **SGLT2** 阻害薬が糖尿病モデルラットの血圧の不安定さを改善するかどうかに着目し本研究を行った。

10 週齢の雄の **Sprague-Dawley** ラットにストレプトゾトシン(**STZ**) **50mg/kg** を単回静注して **STZ** 誘発性糖尿病ラット(**STZ** ラット)を作成し、平均血圧は変化させない低用量 **SGLT2** 阻害薬もしくは溶媒の経口投与、またはインスリン徐放剤の皮下挿入の 3 群に分け 14 日間治療した。テレメトリーシステムで測定した無麻酔覚醒下での全血圧波形記録から作成したヒストグラムを用いて、平均血圧およびその標準偏差を活動期・非活動期別に解析した。

血糖値は **SGLT2** 阻害薬治療群では有意に低下していたが、インスリン群ではさらに低下していた。テレメトリーにて測定した実験終了時の平均血圧は、**SGLT2** 阻害薬治療群・インスリン治療群・溶媒投与群間で有意差を認めなかった。しかし、血圧の標準偏差は活動期において溶媒投与群と比べ **SGLT2** 阻害薬治療群で有意に低下していた。また、溶媒投与群に比べ **SGLT2** 阻害薬治療群では、活動期の交感神経活動は有意に抑制され、圧受容器反射感受性は改善を認めた。一方で、血圧の標準偏差と交感神経活動はインスリン治療群と溶媒投与群間で有意差を認めなかった。

結論として、降圧作用を有さない低用量の **SGLT2** 阻害薬は、**STZ** ラットにおいて血圧の不安定性を改善し、その機序として活動期の圧受容器反射感受性の改善・交感神経活動抑制が関与している可能性が示唆された。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。