

## 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)

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**

(ストレプトゾトシン誘発性糖尿病ラットの血圧不安定性はナトリウム・グルコース共輸送体 2 阻害薬により改善する)

区 分：甲

論 文 内 容 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、我々は 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さを改善し、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。