

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月12日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590989

研究課題名（和文）胆汁酸吸着レジンの肝臓及び膵β細胞における血糖降下作用機序の解明

研究課題名（英文）The elucidation of antihyperglycemic action mechanism in the liver and pancreatic beta cells of bile acid resin

研究代表者

山川 正 (YAMAKAWA TADASHI)

横浜市立大学・市民総合医療センター・准教授

研究者番号：30264641

研究成果の概要（和文）：コレステミドの耐糖能への影響について検討した。コール酸及びコレステミド投与により2型糖尿病モデルマウスの有意な血糖の低下、インスリン感受性の改善を認めた。Euglycemic glucose clamp法により、インスリン感受性の改善は肝糖取り込みの亢進によることが明らかとなった。また、FXR-SHP系である核内転写因子FXRの発現に差を認めないが、SHPの発現はコレステミド群で有意に低下し、コール酸群では逆に増加した。FASの発現はコレステミドにより亢進したが、ACCとSCD-1には影響を与えなかった。SREBP-1C発現は両群で有意に低下した。

研究成果の概要（英文）：

The objective of this study was to assess the chronic effects of a bile acid sequestrant, colestimide, on glucose metabolism in type 2 diabetes. Colestimide significantly reduced the elevated fasting blood glucose level, and CA even more markedly reduced fasting blood glucose. A hyperinsulinemic-euglycemic clamp study revealed that colestimide alleviated insulin resistance by suppressing hepatic glucose production and increasing peripheral glucose usage. Colestimide suppressed SHP expression, but enhanced SREBP2 expression. On the other hand, CA increased the expression of SHP and lipogenic enzymes such as ACC and SCD-1, but had no effect on SREBP2.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,700,000円	510,000円	2,210,000円
2011年度	900,000円	270,000円	1,170,000円
2012年度	700,000円	210,000円	910,000円
年度			
年度			
総計	3,300,000円	990,000円	4,290,000円

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・エネルギー・糖脂質代謝異常

キーワード：胆汁酸

1. 研究開始当初の背景

1) 胆汁酸吸着レジン (レジン) についても耐糖能への影響を検討した。コレステミドを2型糖尿病患者に3カ月間投与するとHbA1cは約0.8%低下し、コレステミドにはLDL-C低下作用のみならず、血糖降下作用があることが明らかとなった (Yamakawa et al *Endocrine J* 2007)。しかし、この血糖降下作用機序は不明である。胆汁酸のなかでもコール酸は糖代謝に様々な影響を与えることが解明されてきており、胆汁酸吸着レジンであるコレステミドはこの胆汁酸組成を変化させ、コール酸濃度を増やし、糖代謝を改善している可能性が考えられる。

2) 胆汁酸は従来の役割 (脂肪の吸収、コレステロールの維持) の他に、最近シグナル分子であることが明らかになった。1) 肝において、コール酸は farnesoid X receptor (FXR α) のリガンドであり、FXR α に結合し、short heterodimer partner (SHP) を活性化し、糖新生酵素の転写因子 (FOX-1、CEBP α 、HNF4 α) を抑制し、糖新生を阻害する (FXR α -SHP 経路)。また、insulin 受容体を介さずに、PI3K/PDK-1/Akt 系を活性化して、血糖を低下する。2) 脂肪では、TGR5 受容体を活性化し、細胞内の甲状腺ホルモン活性化酵素 D2 を活性化し、細胞のエネルギー消費を亢進する。しかし、実際にはレジンがコール酸と同様の作用を有しているかは明らかではない。

2. 研究の目的

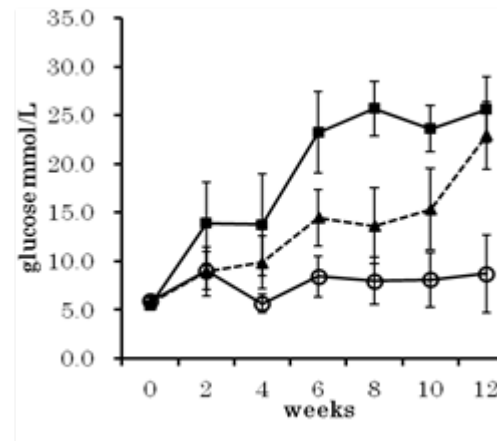
レジンの血糖降下作用についてその機序は不明である。また、膵 β 細胞機能の保護は糖尿病の発症・進展予防に必須である。そこで、レジンの肝内の 1)核内受容体 FXR、SHP、2)PDK-1/Akt 系等を介した糖代謝への作用を検討し、血糖降下機序を明らかにすることを目的として検討をおこなった。

3. 研究の方法

2型肥満糖尿病高脂血症のモデルであるdb/dbマウスを対象とした。同マウスを3群1)コントロール群、2) コール酸群、3) コレステミド群に分け、投与前、後に脂質代謝並び糖代謝について検討するため、空腹時採血、経口ブドウ糖負荷試験、インスリン負荷試験を行った。また、Euglycemic glucose clamp法により、インスリン感受性について検討した。次に、肝糖取り込みの機序について解明するため、以下の糖代謝、脂質代謝に関与する各種転写因子酵素の発現についてReal time PCR法にて解析した。

4. 研究成果

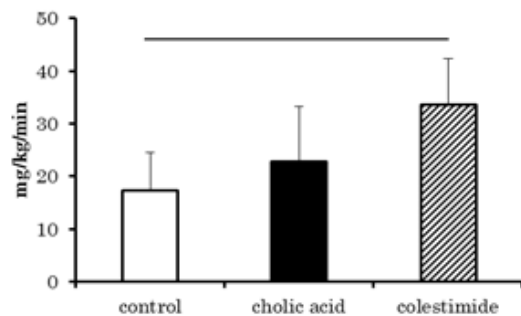
コール酸及びコレステミド投与群において、有意な血糖の低下が認められた。



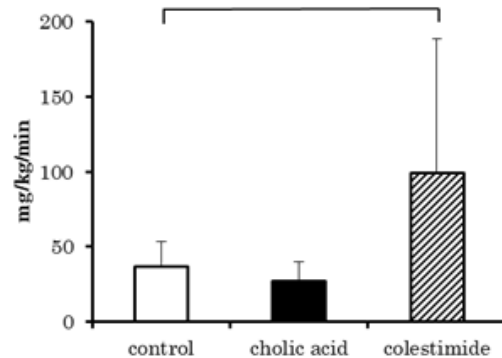
control (closed square), cholic acid (open circle), or colestimide (closed triangle).

また両群においてITTにおけるインスリン感受性の改善を認めた。体重、摂食量には各群間にて差を認めなかった。Euglycemic glucose clamp法により、インスリン感受性の改善は肝糖取り込みの亢進によることが明らかとなった。

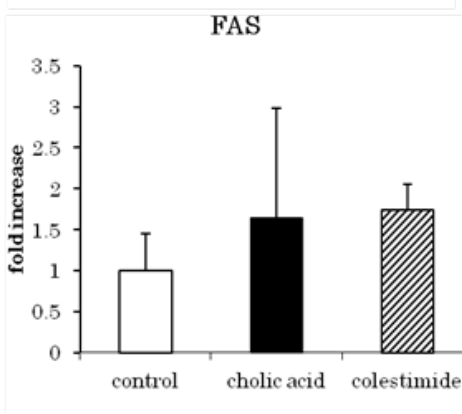
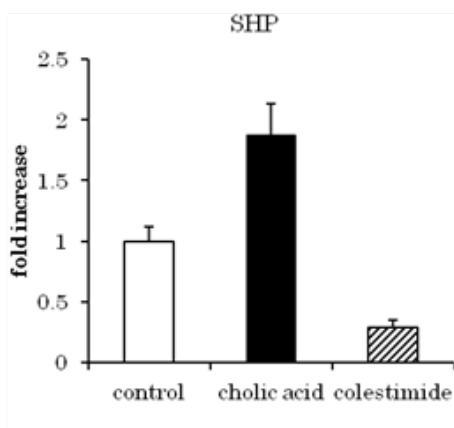
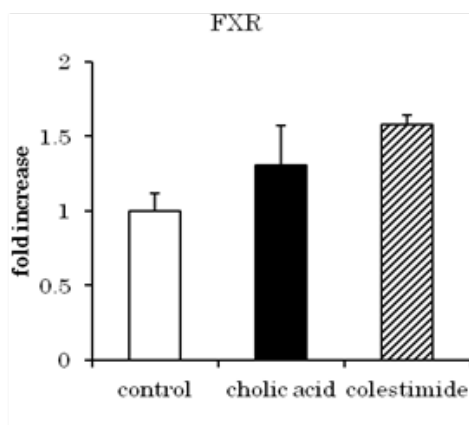
GIR



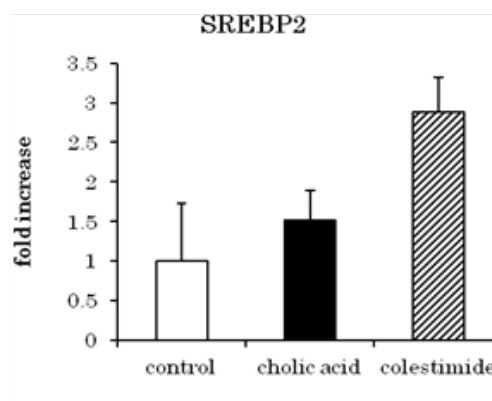
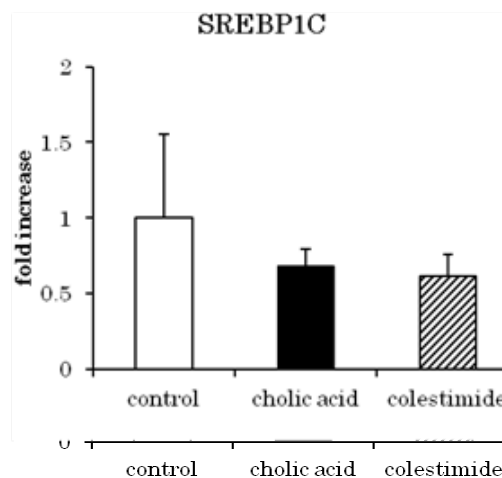
EGP_{P<0.1}



また投与前後にT.chol、TG、LDL-C、HDL-Cを測定し、コレステミド群では有意なT.chol、TG、LDL-Cの低下を認めたが、コール酸群では逆に上昇した。コール酸及びコレステミドの肝糖取り込みの機序について解明するため、以下の糖代謝、脂質代謝に関与する各種転写因子酵素の発現についてReal time PCR法にて解析した。FXR-SHP系である核内転写因子FXRの発現は3群間に差を認めないが、SHPの発現はコレステミド群で有意に低下していたが、コール酸群では逆に増加することが明らかとなった。



脂肪合成系 FAS の発現はコレステミドにより亢進したが、ACC と SCD-1 には影響を与えなかった。



SREBP-1C 発現は両群で有意に低下した。以上より、コレステミドは糖尿病高脂血症モデルマウスの糖脂質代謝並びに脂肪肝に好影響を与え、脂質合併糖尿病患者の治療に有効であると思われる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計0件)

[学会発表] (計0件)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山川 正 (YAMAKAWA TADASHI)
横浜市立大学・市民総合医療センター・准教授
研究者番号：30264641

(2) 研究分担者

寺内 康夫 (TERAUCHI YASUO)
横浜市立大学・医学研究科・教授
研究者番号：40359609

(3) 研究分担者

荻原喜久美 (OGIWARA KIKUMI)
麻布大学・環境保健学部・教授
研究者番号：50154381

(3) 連携研究者

()

研究者番号：