

氏 名 佐藤 大介

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士甲第791号

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第4条第1項

学 位 授 与 年 月 日 平成29年 9月13日

学 位 論 文 題 目 Acute effect of metformin on postprandial
hypertriglyceridemia
through delayed gastric emptying

(胃排泄遅延を介した食後高トリグリセライド血症に対する
メトホルミンの急性効果)

審 査 委 員 主査 教授 杉原 洋行

副査 教授 目片 英治

副査 教授 安藤 朗

論 文 内 容 要 旨

| | | | |
|---|---|---------------|-------------------|
| ※整理番号 | 799 | (ふりがな) 氏 名 | まとう だいけい 佐藤 大介 |
| 学位論文題目 | Acute effect of metformin on postprandial hypertriglyceridemia through delayed gastric emptying. (胃排泄遅延を介した食後高トリグリセライド血症に対するメトホルミンの急性効果) | | |
| <p>【目的】</p> <p>糖尿病患者に合併する脂質異常症の中でも食後高トリグリセライド血症(以下高 TG 血症と略す)は、心血管疾患の重要なリスク因子の一つである。しかしながら、食後高 TG 血症は食事内容や飲酒習慣の改善による効果が大きいものの、生活習慣介入による改善を継続する事の難しさやフィブラート系薬剤の副作用の問題もあり、临床上放置されている症例が少なくない。メトホルミン(Met)は、世界で最も処方されている抗糖尿病薬で、血糖降下作用以外に食後高 TG 抑制作用が知られているが、その機序について十分に解明されていない。そこで、我々は、Met の食後高 TG 血症に対する抗脂質作用の機序について検討することとした。</p> <p>【方法】</p> <p>① 食後 TG 代謝の実験で使用する Met 投与量の検討</p> <p>8-11 週齢の 129S マウスに 3 週間の高脂肪食 (60kcal%脂肪食) を給餌し、食後高 TG 血症モデルを作成した。日常臨床では Met は抗糖尿病薬として用いているため、1) 血糖降下作用を示し、かつ 2) 食欲抑制・体重減少を来さない用量で脂質代謝の評価を行うこととした。コントロール群、低用量 Met 群(50mg/kg/日×7 日間連投)、高用量 Met 群(250mg/kg/日×7 日間連投)の 3 群に分けて、投与開始 1 週間の摂餌量(g/日)および体重変化(g/週)を評価した。次に、投与 7 日後に 1g/kg の経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)を行い、糖代謝への影響を検討した。</p> <p>② Met が脂肪負荷誘導性の高 TG 血症に及ぼす影響の検討</p> <p>オリーブオイル(0.4mL)による経口脂肪負荷試験(OLTT)を用いて、食後の血中 TG 値変動を評価した。1) 投与期間(1 週間連続投与と単回投与)、2) 単回投与のタイミング(負荷前投与、同時投与および後投与)の違いによる Met(250mg/kg)の血中 TG 低下効果の差について検討した。</p> <p>③ Met の食後 TG 血症に対する抗脂質作用の機序の検討</p> <p>食後 TG 代謝を評価するため、脂肪負荷後の 1) 胃排泄能、2) 小腸上皮細胞からの脂肪吸収能、3) 血中に取り込まれた TG の脂肪燃焼について、Met(250mg/kg)投薬群と水投与のコントロール群を比較検討した。水および Met は脂肪負荷の 1 時間前にそれぞれ前投薬した。</p> <p>1) 脂肪負荷 3 時間後の胃内の脂肪残量の定量を行った。</p> <p>2) 単離した初代培養小腸上皮細胞から Medium 中に分泌されたアポ B48 を Western Blot 法で定量</p> | | | |

(備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2 千字程度でタイプ等を用いて印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

した。

3) Glycerol-1-¹³C tripalmitate 負荷後の呼吸中 ¹³CO₂ 排泄率を mass spectrometry で定量した。

【結果】

① 食後 TG 代謝の実験で使用する Met 投与量の検討

コントロール群と比較して、低用量、高用量 Met 群ともに摂餌量および体重に変化を認めなかった。しかしながら、高用量 Met 群で OGTT 15-30 分の血糖上昇を有意に抑制し、血中濃度時間曲線下面積 (AUC) は 20% 低下を示した ($p < 0.01$)。

以上の結果から、食後 TG 代謝の実験で使用する Met 量を 250mg/kg に設定した。

② Met が脂肪負荷誘導性の高 TG 血症に及ぼす影響の検討

1) コントロール群と比較して、Met 1 週間連続投与群、単回投与群ともに OLTT 120 分の TG 値を約 70% 抑制した ($p < 0.001$)。

2) Met 後投与群と比較して、前投与群と同時投与群ともに OLTT 60 分の TG 値は有意に抑制された ($p < 0.05$)。また、前投与群では後投与群と比較して AUC を 45% 低下させた ($p < 0.05$)。

以上の結果から、投与期間に関わらず食前投与が食後 TG 血症に対して最も効果的であることが示唆された。

③ Met の食後高 TG 血症に対する抗脂質作用の機序の検討

1) コントロール群と比較して、Met 投与群では胃内の脂肪残量が約 7 倍多かった ($p < 0.001$)。

2) Met 投与、非投与群から単離した初代培養小腸上皮細胞で、Medium 中のアポ B48 に差はなかった。

3) コントロール群と比較して、Met 投与群では呼吸中 ¹³CO₂ 排泄率が低値を示した ($p < 0.001$)。

以上の結果から、「Met は β 酸化を亢進する」という過去の多くの報告とは異なり、Met 投与では胃排泄能が遅延し、その結果として脂肪燃焼が低下することが判明した。一方で小腸での脂肪吸収率には影響しなかった。

【考察】

Met は抗糖尿病作用以外に、食後高 TG 血症を Target とした治療薬になる可能性が示唆された。最も効果的な用法は食前投与であり、我々が日常臨床で用いる食後投与では食後の抗脂質効果が減弱することが示唆された。Met による食後の抗脂質効果は、胃排泄能を遅延させることで時間単位の小腸での脂肪吸収量を低下させることが主な機序と考えられた。「Met は β 酸化を亢進する」という過去の多くの研究報告は、In vitro の系を用いて Met を特定の臓器に同量の脂肪酸を負荷して実験が行われている。今回、我々が行った実験では、経口投与した脂肪の血中への吸収量の違いが、肝臓や筋肉といった脂肪酸燃焼に関わる臓器への脂肪負荷量の違いを生むことにより、Met 群による脂肪燃焼低値を示した可能性が示唆された。

【結論】

Met は胃排泄遅延からの脂肪吸収低下を介して食後高 TG 血症を是正し、投与タイミングを食前に変更することでその効果を増強できる可能性を示した。

学位論文審査の結果の要旨

| | | | |
|---|-----|----|-------|
| 整理番号 | 799 | 氏名 | 佐藤 大介 |
| 論文審査委員 | | | |
| <p>学位論文審査の結果の要旨) ※明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと</p> <p>糖尿病に合併する高トリグリセライド (TG) 血症は、心血管疾患の独立したリスク因子であり、特に食後高 TG 血症のリスクが高い。本論文では、この食後高 TG 血症の抑制作用が知られているメトホルミンに注目し、食後高 TG 血症マウスモデルを用いて、その作用機序を解析し、以下の点を明らかにした。</p> <p>1) 高用量 (250 mg/Kg) のメトホルミンの食前投与が、食後高 TG 血症の抑制に対して最も有効であった。</p> <p>2) メトホルミン投与により、経口脂肪負荷試験における胃内の脂肪残量が有意に増加し、呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ 排泄率から全身の脂肪燃焼の低下がわかったが、小腸上皮細胞のカイロミクロン分泌機能には影響しなかった。</p> <p>以上の知見から、メトホルミン投与による胃内容の排出遅延が単位時間当たりの脂肪吸収を低下させることが、全身の脂肪燃焼の低下と高 TG 血症の改善の主たる機序であることを明らかにし、従来食後に投与されていたメトホルミンを食前投与とすることで、その効果が増強できる可能性を示した。本論文は、糖尿病に合併する食後高 TG 血症に対するメトホルミンの効果と作用機序について新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 545 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 29 年 8 月 30 日)</p> | | | |