

論文審査の結果の要旨

Repetitive Glucose Spikes Accelerate Atherosclerotic Lesion Formation in C57BL/6 Mice

血糖変動の繰り返しは C57BL/6 マウスにおいて動脈硬化巣の形成を促進する

日本医科大学大学院医学研究科 病態制御腫瘍内科学分野

大学院生 周東 佑樹

PLoS ONE 第10巻 第8号 (2015) 掲載

疫学研究により糖尿病のみでなく、その前段階である耐糖能異常において食後高血糖は動脈硬化性心血管疾患の危険因子となることが実証された。しかし、食後の急峻な血糖変動が動脈硬化巣形成を促進する作用機序についての報告は少なく、血糖変動が独立して動脈硬化巣の形成を促進することを示した生体レベルでの報告はほとんどない。これまで高血糖と動脈硬化の病態解析に用いられてきた既存のモデルマウスは apolipoprotein E や low-density lipoprotein (LDL) 受容体のノックアウトマウスが大半であり、高血糖は streptozotocin 投与による膵β細胞の破壊や肥満糖尿病マウスとの交配によって誘導されている。これらのマウスでは著明な高コレステロール血症を示し、血糖値は空腹時より顕著に上昇するため、食後高血糖といった軽度の耐糖能異常による動脈硬化巣形成機序の評価は困難であった。本研究では、マウスに経口的にブドウ糖を強制投与するといった単純な手法で軽度の血糖変動を引き起こし、血糖変動の繰り返しが動脈硬化巣の形成に及ぼす影響について、マウスを用いて生体レベルでの検討を行った。

C57BL/6 雌性マウスに動脈硬化惹起食を 8 週齢より 20 週間投与し、その間ブドウ糖液(グルコース 50 mg/mouse : G 群) または蒸留水 (W 群) の経口投与 (1 日 2 回 : 週 6 日) を 20 週間継続し、試験飼育期間終了後、大動脈弁周囲部の動脈硬化巣の大きさを連続切片の Oil-Red-O 染色により定量的に解析した。また、胸部大動脈壁における動脈硬化関連因子の遺伝子発現量を両群間で比較検討した。

試験飼育期間を通じて、G 群では経口投与後に一過性の血糖上昇が確認されたが、非投与時の血糖には両群間で差を認めなかった。試験飼育期間終了後の経口グルコース負荷試験、インスリン負荷試験における血糖値や、体重、各血漿脂質に両群間で有意な差を認めなかったにもかかわらず、G 群の動脈硬化巣平均面積は W 群と比較して約 4 倍であった。また G 群では W 群と比較して、胸部大動脈壁におけるマクロファージマーカー Cd68 や細胞接着分子 Icam1 の mRNA 量が有意に上昇していた。以上より G 群における動脈硬化巣形成の亢進は血糖変動の繰り返しによる独立した作用であるものと考えられた。

第二次審査ではグルコーススパイクによる動脈硬化巣の形成機序、特にインスリン、接着因子、サイトカインとの関係、グルコーススパイクを示すマウスと持続高血糖マウスとの比較、血糖の変動量と動脈硬化巣の大きさとの関係、グルコーススパイクによる血糖値の継時的な変化などについて質問があり、いずれも過去の報告、予備実験の結果などをふまえて的確な回答を行った。

本研究は血糖変動の繰り返しが動脈硬化病変の初期形成に及ぼす影響やその作用機序を生体レベルで評価することのできる有用なモデルであると考えられた。以上より本論文は学位論文として価値あるものと認定した。