

機関リポジトリ登録用論文の要約

| | |
|---|---------------------------------|
| 論文提出者氏名 | 病態制御科学領域病態病理学教育研究分野 氏名 坪井堅太郎 |
| <p>(論文題目)</p> <p>The dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin suppresses development of neuropathy in diabetic rodents: Effects on peripheral sensory nerve function, structure and molecular changes</p> <p>(ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬であるビルダグリプチンは糖尿病である齧歯動物において神経障害の進展を抑制する：末梢感覚神経の機能、形態と分子変化への影響)</p> | |
| <p>(内容の要約)</p> <p>インクレチン関連薬は糖尿病性神経障害に対して有用であると報告されているが、その機構に関しては知られていない。本研究はジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬であるビルダグリプチン (VG) が糖尿病モデル動物に与える神経障害への影響を通して、その機構を検討したものである。この目的を達成するために非肥満性 2 型糖尿病モデル動物である Goto-Kakizaki ラット (GK) とストレプトゾトシン (STZ) 誘発性糖尿病マウスに VG を経口投与した。GK および STZ 糖尿病マウスで神経伝導速度 (NCV) を神経障害の評価に用いた。一方で、GK ではカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) の発現、脊髄後根神経節 (DRG) の神経細胞の大きさ、表皮内神経線維密度減少 (IENFD) について検討した。さらに、GK および STZ 糖尿病マウスの DRG を用いて GLP-1 およびインスリンシグナルの解析を行った。結果、GK において VG 治療群では耐糖能異常の改善と血清インスリンおよび GLP-1 の増加がみられ、NCV の遅延および神経萎縮の改善、CGRP 発現および IENFD の減少が認められた。食事制限のみではこれらについて有意差は認められなかった。GK の DRG における CREB、PKB/Akt、S6RP のような GLP-1 シグナルの損傷は VG 治療群において改善していたが、食事制限群では変化が認められなかった。同時に、VG 治療群の GK ではインスリン受容体基質 2 (IRS2) のリン酸化の減少が認められた。GK での結果と同様に糖尿病マウスでは高血糖の影響に関わらず VG 治療群において NCV の改善が認められた。VG 治療糖尿病マウスの DRG では GLP-1 シグナルの改善と、インスリン受容体 β の発現を介さずに IRS2 のリン酸化を改善することが裏付けられた。これらの結果は糖尿病モデル動物において、神経障害の進展とインスリン及び GLP-1 シグナルの損傷とに密接な関係があることを示唆している。</p> | |