

自然発症耐糖能障害サルにおける糖尿病治療薬の評価法確立に関する検討

広角治郎

アステラス製薬株式会社

2 型糖尿病患者は近年増加の一途を辿っている。従来、糖尿病の病態解明や治療薬の開発には主としてげっ歯類の糖尿病モデルが多く用いられてきた。しかし、分類学上ヒトに近縁で糖脂質代謝も類似しているとおもわれるサルは糖尿病治療薬の臨床効果を予測する上で非常に有用と考えられる。インスリン抵抗性を有するアカゲザルを用いたインスリン抵抗性改善薬の評価が報告されているが、現在までにサルを用いた 2 型糖尿病モデルの報告は限られている。そこでサルを用いて糖尿病治療薬の評価に有用な評価法を確立することを目指した検討を行なった。霊長類医科学研究センターにおいて飼育されているカニクイザルより、定期的に実施されている健康診断の結果を参考に、肥満、高血糖、高脂血症のいずれかを呈していたサルを候補として選別し、静脈内糖負荷試験 (IVGTT) を実施して、血糖消失速度 K 値が低い個体を選別した。これらの個体は IVGTT における glucose AUC、insulin AUC が高値であり、耐糖能障害を有していることが認められた。これらの自然発症耐糖能障害サル (IGT サル) では正常サルに比べて体重、空腹時血糖値、血中インスリン値が高値であり、HOMA 指数よりインスリン抵抗性を呈していた。またトリグリセリド値、VLDL-Cholesterol 値、動脈硬化指数が高く脂質代謝にも異常があるとみられた。

本モデルを用いて糖尿病治療薬の効果を検討するための基礎検討を実施した。対照薬としては臨床で用いられているインスリン抵抗性改善薬の Rosiglitazone を用いた。雌性 IGT カニクイザル 5 頭に低用量 (0.6mg/kg)、高用量 (3mg/kg) の順で 21 日間づつ 1 日 1 回反復経口投与し、各投与期間終了後に採血して測定を行なった。IGT サルにおいて Rosiglitazone は空腹時血糖を低下させる傾向を示した。また用量依存的に空腹時インスリン値と HOMA 指数を低下させたことから、インスリン抵抗性が改善されたことが示された。更に脂質代謝に対しても改善する傾向が認められた。Rosiglitazone は臨床において高血糖改善作用、インスリン抵抗性改善作用、脂質改善作用が報告されている。IGT サルは検討に用いたパラメータを指標とすることにより、インスリン抵抗性改善薬による病態改善を確認できたことから、糖脂質代謝に対する糖尿病治療薬の効果を検討するのに適したモデルであることが示された。