



Effects of pioglitazone and metformin on intracellular lipid content in liver and skeletal muscle of individuals with type 2 diabetes mellitus

寺西, 哲也

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2008-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲4309

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1004309>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名 寺西 哲也
博士の専攻分野の名称 博士（医学）
学 位 記 番 号 博い第 1909 号
学位授与の要 件 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の日 付 平成 20 年 3 月 25 日

【 学位論文題目 】

Effects of pioglitazone and metformin on intracellular lipid content in liver and skeletal muscle of individuals with type 2 diabetes mellitus(2 型糖尿病患者における肝臓および骨格筋の細胞内脂肪含量に及ぼすピオグリタゾンとメトホルミンの影響)

審 査 委 員

主 査 教 授 横野 浩一
教 授 平井 みどり
教 授 平田 健一

はじめに

異所性の脂肪蓄積や脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの濃度変化が、肥満や 2 型糖尿病に関連のあるインスリン抵抗性の進行に関与していると考えられている。proton nuclear magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) は異所性の脂肪蓄積である骨格筋や肝臓の細胞内脂肪含量（骨格筋細胞内脂肪含量[IMCL]、肝細胞内脂肪含量 [HLC]）を非侵襲的に評価することができる。アディポサイトカインの一種であるアディポネクチンはインスリン抵抗性改善作用を、retinol binding protein (RBP) 4 はマウスにおいてインスリン抵抗性を誘導することが報告されている。

ビグアナイド剤とチアゾリジン誘導体は 2 型糖尿病患者のインスリン抵抗性を改善させる目的で臨床的に使用されるが、これら薬剤の作用機序は十分には解明されていない。本研究の目的は、2 型糖尿病患者に対してチアゾリジン誘導体であるピオグリタゾンとビグアナイド剤であるメトホルミンの、IMCL および HLC に及ぼす影響ならびに、血清アディポネクチン濃度および血清 RBP4 濃度に及ぼす影響を検討することである。

対象と方法

対象はチアゾリジン誘導体、ビグアナイド剤、インスリンで治療されたことがない 41 人の日本人 2 型糖尿病患者（男性 24 人、女性 17 人）で、無作為に対象者を 2 群に分け、21 人にピオグリタゾン（30mg/日）、20 人にメトホルミン（750mg/日）を 6 ヶ月間投与した。なお対象者は書面による同意を得たもので、また本研究は神戸大学医学部の倫理委員会の承認を得ている。

¹H-MRS を用いて IMCL および HLC を評価した。IMCL は全身のインスリン感受性と最も強い関連があると報告されているヒラメ筋の細胞内脂肪含量で評価した。また、腹部MRI画像の臍部におけるスライスでの内臓脂肪量(VFA) および皮下脂肪量(SFA) も同時に評価し、画像解析ソフトである NIH Image software を用いて定量化した。

対象者の空腹時血糖、空腹時血清インスリン濃度、血清脂質濃度、HbA1c の臨床パラメーターを測定した。血清アディポネクチン濃度は大塚社の ELISA kit にて測定した。血清 RBP4 濃度は AssayPro 社の ELISA kit にて測定した。HOMA-IR index にてインスリン感受性を評価した。統計解析には Stat-View

program(version 5.0J) を用い、臨床パラメーターの治療群間の比較とそれぞれの治療前後の比較は t 検定により、臨床パラメーター間の相関関係はピアソンの相関係数により評価した。P < 0.05 を統計的に有意と判断した。

結果

ピオグリタゾン治療群とメトホルミン治療群の治療前の臨床パラメーターに有意な差は認められなかった（表 1）。

ピオグリタゾン治療群では HLC (12.0 ± 6.1 vs 8.4 ± 3.7 arbitrary unit [AU], $P < 0.01$) ならび IMCL (8.4 ± 3.6 vs 6.3 ± 2.4 AU/creatinine, $P < 0.01$) の有意な減少が認められたが、メトホルミン治療群では IMCL (7.0 ± 3.6 vs 5.8 ± 2.0 AU/creatinine, $P < 0.05$) のみに有意な減少が認められた（表 1、図 1、2）。VF と SF はピオグリタゾン治療群あるいはメトホルミン治療群においても有意な変化は認められなかつたが、VF/SF 比はピオグリタゾン治療群においてのみ有意な減少が認められた (0.92 ± 0.41 vs 0.85 ± 0.41 , $P < 0.05$)（表 1）。

ピオグリタゾン治療群では HOMA-IR index で評価したインスリン感受性の改善を認めたが (4.1 ± 2.5 vs 2.5 ± 1.4 , $P < 0.01$)、メトホルミン治療群では有意な変化は認められなかつた (3.0 ± 2.5 vs 2.8 ± 1.6 , $P > 0.05$)（表 1）。血清アディポネクチン濃度は両治療群においてともに上昇を認めたが、メトホルミン治療群 (5.4 ± 2.3 vs 8.1 ± 4.4 μU/mL, $P < 0.01$) に比べピオグリタゾン治療群 (5.6 ± 4.1 vs 16.2 ± 9.9 μU/mL, $P < 0.0001$) で著明な上昇を認めた（表 1、図 3）。血清 RBP4 濃度はピオグリタゾン治療群 (73.4 ± 25.1 vs 65.1 ± 23.7 μU/mL, $P < 0.05$) で有意な減少を認め、メトホルミン治療群 (72.5 ± 25.2 vs 62.5 ± 29.8 μU/mL, $P = 0.06$) でも有意な変化は認められなかつたものの減少する傾向を認めた（表 1、図 4）。

ピオグリタゾン治療群において、HOMA-IR index は VF と治療前には相関関係を認めていたが ($r = 0.46$, $P < 0.05$)、治療後にはその相関関係は認められなかつた ($r = 0.05$, $P > 0.05$)。HOMA-IR index と血清アディポネクチン濃度の関連については、治療前にはそれらに相関関係は認められなかつたが ($r = -0.17$, $P > 0.05$)、治療後では相関関係が認められるようになった ($r = -0.52$, $P < 0.05$)（図 5A）。HLC と血清アディポネクチン濃度の関連は治療前でも相関関係を認めていたが ($r = -0.43$, $P < 0.05$)、治療後にはさらに強い相関関係を認めた ($r = -0.58$, $P < 0.01$)（図 5B）。血清 RBP4 濃度と HOMA-IR index および HLC の関連については治療前後とも相関関係を認めなかつた。

一方メトホルミン治療群において、HOMA-IR index は VF と治療前 ($r = 0.65, P < 0.01$) も治療後 ($r = 0.64, P < 0.01$) も相関関係を認めた。治療後の HOMA-IR index と血清アディポネクチン濃度に相関関係は認められなかつた ($r = -0.36, P > 0.05$)。HLC と血清アディポネクチン濃度の関連については、治療前には相関関係を認めたが ($r = -0.48, P < 0.05$)、治療後にはその相関関係は認められなかつた。血清 RBP4 濃度と HOMA-IR index および HLC の関連については、メトホルミンにおいても治療前後とも相関関係を認めなかつた。

考察

インスリン感受性を改善させることができているチアゾリジン誘導体は骨格筋と肝臓の adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) を活性化させることにより、IMCL および HLC を減少させると考えられている。一方、メトホルミンは異なる作用機序を持つインスリン感受性改善薬であり、主に肝臓の糖産生を抑制し、末梢のインスリン感受性も改善させる。メトホルミン作用の明確な分子メカニズムは解明されていないが、骨格筋および肝臓の AMPK を活性化させると考えられている。メトホルミンは 2 型糖尿病患者の肝臓の脂肪含量に影響を及ぼすことなく、肝臓のインスリン感受性を改善させるという報告がある。IMCL に関しては、2 型糖尿病患者において減少したという報告と、耐糖能障害者において減少しなかつたという報告がある。

今回の検討によって、2 型糖尿病患者に対してピオグリタゾンは IMCL および HLC の両者を減少させ、メトホルミンは IMCL のみを減少させた。インスリン抵抗性を改善する作用を有するピオグリタゾンとメトホルミンの肝臓および骨格筋の細胞内脂肪含量に及ぼす影響を同時に比較検討した研究は本研究が初めてのものである。

過去のヒトを対象とした研究において、チアゾリジン誘導体とメトホルミンの血清アディポネクチン濃度に及ぼす影響は対照的である。本研究においても、ピオグリタゾンにより血清アディポネクチン濃度は著明に上昇したが、メトホルミンでは有意ではあったがその上昇はわずかであった。さらに、ピオグリタゾンの治療後においては、血清アディポネクチン濃度は HOMA-IR index および HLC と逆相関関係を認めた。本研究でメトホルミンが IMCL のみを減少させた理由は不明であるが、HLC の減少には今回の検討の結果より AMPK の活性化だけでなく、血清アディポネクチン濃度の上昇が関与した可能性が考えられる。

血清 RBP4 濃度は 2 型糖尿病患者で上昇していることが報告されている。また、インスリン抵抗性と相関関係があり、運動によりインスリン抵抗性の改善と血清 RBP4 濃度の減少が認められた報告もある。本研究において、ピオグリタゾンは 2 型糖尿病患者の血清 RBP4 濃度をわずかではあるが有意に減少させた。この結果は、対象者たちの研究期間中の生活習慣には変化がなかったことと、メトホルミンでは有意な変化がなかったことから、ピオグリタゾンの影響が考えられる。我々の結果も血清 RBP4 濃度は 2 型糖尿病患者のインスリン抵抗性に関与している可能性を支持するものであるが、RBP4 の作用機序は現時点では十分解明されていない。

結論

2 型糖尿病患者に対してピオグリタゾンは、アディポネクチンをはじめとするアディポサイトカイン濃度を変化させ、肝臓および骨格筋の細胞内脂肪含量を減少させることによって、インスリン感受性を改善させている可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 1910 号	氏名	寺西 哲也
論文題目 Title of Dissertation	<p>Effects of pioglitazone and metformin on intracellular lipid content in liver and skeletal muscle of individuals with type 2 diabetes mellitus</p> <p>2型糖尿病患者における肝臓および骨格筋の細胞内脂肪含量に及ぼすピオグリタゾンとメトホルミンの影響</p>		
審査委員 Examiner	<p>主査 Chief Examiner 稲野 浩一</p> <p>副査 Vice-examiner 平井 みどり</p> <p>副査 Vice-examiner 一木 由建</p>		
審査修了日	平成 20 年 2 月 19 日		

(要旨は 1,000 字～2,000 字程度)

異所性の脂肪蓄積や脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの濃度変化が、肥満や 2 型糖尿病に関連のあるインスリン抵抗性の進行に関与していると考えられている。proton nuclear magnetic resonance spectroscopy (¹H-NMR) は異所性の脂肪蓄積である骨格筋や肝臓の細胞内脂肪含量（骨筋細胞内脂肪含量 [IMCL]、肝細胞内脂肪含量 [HLC]）を非侵襲的に評価することができる。アディポサイトカインの一種であるアディポネクチンはインスリン抵抗性改善作用を、retinol binding protein (RBP) 4 はマウスにおいてインスリン抵抗性を誘導することが報告されている。

ビグアナイド剤とチアゾリジン誘導体は 2 型糖尿病患者のインスリン抵抗性を改善させる目的で臨床的に使用されるが、これら薬剤の作用機序は十分には解明されていない。そこで研究者は 2 型糖尿病患者に対してチアゾリジン誘導体であるピオグリタゾンとビグアナイド剤であるメトホルミンの、IMCL および HLC に及ぼす影響ならびに、血清アディポネクチン濃度および血清 RBP4 濃度に及ぼす影響を検討した。

対象はチアゾリジン誘導体、ビグアナイド剤、インスリンで治療されたことがない 41 人の日本人 2 型糖尿病患者(男性 24 人、女性 17 人)で、無作為に対象者を 2 群に分け、21 人にピオグリタゾン(30mg/日)、20 人にメトホルミン(750mg/日)を 6 ヶ月間投与した。なお対象者は書面による同意を得たもので、また本研究は神戸大学医学部の倫理委員会の承認を得ている。

ピオグリタゾン治療群では HLC ならび IMCL の有意な減少が認められたが、メトホルミン治療群では IMCL のみに有意な減少が認められた。内臓脂肪 (VF) と皮下脂肪 (SF) はピオグリタゾン治療群あるいはメトホルミン治療群においても有意な変化は認められなかったが、VF/SF 比はピオグリタゾン治療群においてのみ有意な減少が認められた。ピオグリタゾン治療群では HOMA-IR index で評価したインスリン感受性の改善を認めたが、メトホルミン治療群で

は有意な変化は認められなかった。血清アディポネクチン濃度は両治療群においてともに上昇を認めたが、メトホルミン治療群に比べピオグリタゾン治療群で著明な上昇を認めた。血清 RBP4 濃度はピオグリタゾン治療群で有意な減少を認め、メトホルミン治療群でも減少する傾向を認めた。

インスリン感受性を改善させることができているチアゾリジン誘導体は骨格筋と肝臓の adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) を活性化させることにより、IMCL および HLC を減少させると考えられている。一方、メトホルミンは異なった作用機序を持つインスリン感受性改善薬であり、主に肝臓の糖産生を抑制し、末梢のインスリン感受性も改善させる。メトホルミン作用の明確な分子メカニズムは解明されていないが、骨格筋および肝臓の AMPK を活性化させると考えられている。メトホルミンは 2 型糖尿病患者の肝臓の脂肪含量に影響を及ぼすことなく、肝臓のインスリン感受性を改善させるという報告がある。IMCL に関しては、2 型糖尿病患者において減少したという報告と、耐糖能障害者において減少しなかったという報告がある。また、過去のヒトを対象とした研究において、チアゾリジン誘導体とメトホルミンの血清アディポネクチン濃度に及ぼす影響は対照的である。本研究においても、ピオグリタゾンにより血清アディポネクチン濃度は著明に上昇したが、メトホルミンでは有意ではあったがその上昇はわずかであった。さらに、ピオグリタゾンの治療後においては、血清アディポネクチン濃度は HOMA-IR index および HLC と逆相関関係を認めた。本研究でメトホルミンが IMCL のみを減少させた理由は不明であるが、HLC の減少には今回の検討の結果より AMPK の活性化だけでなく、血清アディポネクチン濃度の上昇が関与した可能性が考えられる。血清 RBP4 濃度は 2 型糖尿病患者で上昇していることが報告されている。また、インスリン抵抗性と相関関係があり、運動によりインスリン抵抗性の改善と血清 RBP4 濃度の減少が認められた報告もある。本

研究において、ピオグリタゾンは 2 型糖尿病患者の血清 RBP4 濃度をわずかではあるが有意に減少させた。研究者は、この結果は対象者たちの研究期間中の生活習慣には変化がなかったことと、メトホルミンでは有意な変化がなかったことから、ピオグリタゾンの影響が考えられると示唆している。

以上のように、本研究は 2 型糖尿病の治療薬として頻用されているピオグリタゾンとメトホルミンの作用機序の差異を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった両薬剤の肝臓および骨格筋の細胞内脂肪含量に及ぼす影響を同時に比較し、重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。