

論 文 内 容 要 旨

題目 Pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  modulator, reduced plasma eicosanoid levels and ameliorated endothelial dysfunction in diabetic mice

(新規選択的ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 $\alpha$ モジュレーターであるペマフィブラートは血漿エイコサノイドを減少させ、糖尿病マウスの血管内皮機能障害を改善する)

著者 Kumiko Suto, Daiju Fukuda, Masakazu Shinohara, Byambasuren Ganbaatar, Shusuke Yagi, Kenya Kusunose, Hirotsugu Yamada, Takeshi Soeki, Ken-ichi Hirata, Masataka Sata  
令和 3 年発行 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis  
誌に掲載予定

内容要旨

【目的】 動脈硬化に関連する血管合併症は、糖尿病患者にとって最も深刻な課題のひとつである。動脈硬化の第一段階としての血管内皮障害の治療介入による血管合併症発症抑制が期待されている。糖尿病に関連するさまざまな病理学的プロセスが内皮機能障害を引き起こすと考えられている。アラキドン酸に由来するエイコサノイドは、血管の拡張収縮の調節に役割を果たしている。フィブラートは、糖尿病患者の血管合併症を軽減することが最近示されている。また、最近の研究では、糖尿病患者はアラキドン酸とアラキドン酸由来エイコサノイドのレベルに関連する酵素活性が高く、これらの脂質メディエーターは糖尿病患者の血管合併症の発症に重要な役割を果たしていることが示された。そこで、新規高中性脂肪血症治療薬である選択的 PPAR $\alpha$ モジュレーター (SPPARM $\alpha$ )であるペマフィブラートが、糖尿病マウスの血漿エイコサノイドレベルと内皮機能に及ぼす影響を調べた。

【方法】 スレプトゾトシン (150 mg/kg) の単回注射により、7 週齢の雄の野生型マウスに糖尿病を誘導した。ペマフィブラート (0.3 mg/kg/day) を 3 週間強制経口投与した。エイコサノイドと遊離脂肪酸の循環レベルは、ガスクロマトグラフィーと液体クロマトグラフィーの両方の質量分析を使用して測定した。それぞれ、アセチルコリンおよびニトロプルシドナトリウムに対する内皮依存性

## 様式(8)

および内皮非依存性の血管反応を分析した。

【結果】ペマフィブラートは、体重に影響を与えることなく、中性脂肪と HDL-コレステロールレベルの両方を低下させた ( $P < 0.05$ )。また、アラキドン酸 ( $P < 0.001$ ) と血管収縮性エイコサノイドであるトロンボキサン  $B_2$  ( $P < 0.001$ )、プロスタグランジン  $E_2$ 、ロイコトリエン  $B_4$  ( $P < 0.05$ )、5-ヒドロキシエイコサテトラエン酸 ( $P < 0.001$ ) の循環レベルが糖尿病で増加していたものが、ペマフィブラートにより低下した。一方で、糖尿病誘発後に低下した血管拡張性エイコサノイドである 15-デオキシ- $\Delta 12, 14$ -プロスタグランジン  $J_2$  の血漿レベルは、ペマフィブラート治療の影響を受けなかった。また、糖尿病マウスでは、ペマフィブラートはパルミチン酸とステアリン酸の濃度を低下させた。糖尿病の誘発は内皮機能を低下させたが、ペマフィブラートはそれを改善した ( $P < 0.001$ )。大動脈摘出標本を用いた実験では、血管収縮性エイコサノイドとパルミチン酸が血管内皮機能を悪化させることを示した。

【結論】ペマフィブラートは、中性脂肪の減少に伴い血管収縮性エイコサノイドと遊離脂肪酸のレベルを低下させた。これらの効果は、糖尿病マウスにおけるペマフィブラートによる内皮機能の改善に関連している可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1494</b> 号	氏名	數藤 久美子
審査委員	主査：池田 康将 副査：赤池 雅史 副査：松久 宗英		

題目 Pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  modulator, reduces plasma eicosanoid levels and ameliorates endothelial dysfunction in diabetic mice

(新規選択的ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 $\alpha$ モジュレーターであるペマフィブラートは血漿エイコサノイドを減少させ、糖尿病マウスの血管内皮機能障害を改善する)

著者 Kumiko Suto, Daiju Fukuda, Masakazu Shinohara, Byambasuren Ganbaatar, Shusuke Yagi, Kenya Kusunose, Hirotsugu Yamada, Takeshi Soeki, Ken-ichi Hirata, Masataka Sata  
 令和3年発行 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis  
 に掲載予定  
 (主任教授 佐田政隆)

要旨 様々な糖尿病関連の過程が血管内皮機能障害を生じる。アラキドン酸由来のエイコサノイドは血管調節の役割を担っており、一方、フィブラートは糖尿病性血管合併症を軽減することが報告されている。

そこで申請者らは、新規の選択的ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 $\alpha$ モジュレーターであるペマフィブラートの、糖尿病マウスの血漿エイコサノイドレベルと血管内皮機能に及ぼす影響を調べた。

7週齢の雄性の野生型マウスに、ストレプトゾトシン(150 mg/kg)を単回投与して糖尿病を誘導した。ペマフィブラート

(0.3 mg/kg/day)もしくは0.5% carboxymethyl celluloseを3週間経口投与し、血漿中エイコサノイド、遊離脂肪酸を測定した。大動脈摘出標本を用いて内皮依存性弛緩反応を評価した。

得られた結果は以下の通りである。

- 1) 糖尿病マウスにおいて、ペマフィブラートは体重に影響を与えることなく、中性脂肪と non-HDL-コレステロールの両方を低下させた。
- 2) アラキドン酸と血管収縮性エイコサノイドであるトロンボキサン B<sub>2</sub>、ロイコトリエン B<sub>4</sub>、5-ヒドロキシエイコサテトラエン酸の血漿中濃度が糖尿病で増加したが、ペマフィブラートにより低下した。
- 3) 糖尿病マウスにおいて、血管拡張性エイコサノイドである15-デオキシ- $\Delta$ 12,14-プロスタグランジン J<sub>2</sub>の血漿レベルは、ペマフィブラート治療の影響を受けなかった。
- 4) 糖尿病マウスにおいて、ペマフィブラートはパルミチン酸とステアリン酸の濃度を低下させた。
- 5) 糖尿病の誘発は血管内皮機能を障害したが、ペマフィブラートによって改善された。
- 6) 大動脈摘出標本を用いた実験では、血管収縮性エイコサノイドとパルミチン酸が血管内皮機能を悪化させた。

以上の結果から、ペマフィブラートは糖尿病マウスの血管収縮性エイコサノイドと遊離脂肪酸レベルを低下させ、血管内皮機能障害を改善することが明らかになった。本研究は、ペマフィブラートの糖尿病性血管合併症の予防効果を示したものであり、その臨床的意義は大きく学位授与に値すると判定した。