

論 文 内 容 要 旨

題目 Esaxerenone, a selective mineralocorticoid receptor blocker, improves insulin sensitivity in mice consuming high-fat diet

(選択的ミネラルコルチコイド受容体遮断薬であるエサキセレノン
は、高脂肪食投与マウスにおけるインスリン感受性を改善する)

著者 Oyunbileg Bavuu, Daiju Fukuda, Byambasuren Ganbaatar, Tomomi Matsuura, Takayuki Ise, Kenya Kusunose, Koji Yamaguchi, Shusuke Yagi, Hirotsugu Yamada, Takeshi Soeki, Tetsuzo Wakatsuki, Masataka Sata

2022年9月15日発行 European Journal of Pharmacology 第931巻
2022号 175190 発表済

doi:10.1016/j-ejphar.2022.175190.

内容要旨

エサキセレノンは、新規の非ステロイド性選択的ミネラルコルチコイド受容体 (mineral corticoid receptor, MR) 遮断薬である。MRの活性化は、心血管疾患および代謝性疾患の発症において重要な役割を果たすことが知られている。そこで本研究では、マウスの各種代謝パラメーターに対するエサキセレノンの効果を検討した。

雄性 C57BL/6 マウスへ高脂肪食 (high fat diet, HFD) を与え、エサキセレノンの経口投与 (3mg/kg/日) を行った。また、コントロールには通常食 (normal diet, ND) を与えたマウスを使用した。代謝パラメーターとしてグルコースおよびインスリン抵抗性、血漿脂質レベル、トランスアミナーゼレベルを測定した。脂肪組織におけるマクロファージの蓄積は、組織学的解析により評価した。3T3-L1 脂肪細胞、HepG2 肝細胞、および C2C12 筋細胞を in vitro 実験に使用した。遺伝子発現とインスリンシグナル伝達は、それぞれ定量的 RT-PCR とウエスタンブロッティング法により調べた。

HFD は ND と比較して、インスリン抵抗性を誘導した。エサキセレノンは脂質レベルなど他の代謝パラメーターへの影響を与えることなく、インスリン抵抗性を改善した ($P < 0.05$)。また、エサキセレノン治療群では非治療群と比較して、

様式(8)

血漿トランスアミナーゼレベルを低下させる傾向が見られた。脂肪組織においてエサキセレノンには、マクロファージの蓄積を減少させ ($P < 0.05$)、アディポネクチンおよび PPAR γ の発現レベルを増加させた。アルドステロンは 3T3-L1 脂肪細胞における PPAR γ およびアディポネクチンの発現レベルを有意に減少させた。さらに、アルドステロンは 3T3-L1 脂肪細胞、HepG2 肝細胞、および C2C12 筋細胞におけるインスリン誘導性 Akt リン酸化を用量依存的に減衰させた ($P < 0.01$) が、これらの効果はエサキセレノンによる前処理によって改善された。

以上より、エサキセレノンは HFD を与えたマウスにおけるインスリン抵抗性を改善させ、その有益な効果には炎症の軽減およびインスリンシグナル伝達の増強が関与していると考えられた。