

Banyu Foundation Research Grant 2013—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学
氏 名	桑原 篤憲
研究テーマ	膵島の微小血行動態を解析しうる新規 in vivo イメージング技術の開発と応用

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

**研究目的** 膵島には豊富な血管網が発達しており、 $\beta$ 細胞機能維持(インスリン分泌)にラ氏島の微小循環が重要な役割を果たしていることが考えられる。申請者は糖尿病の発症に膵島内微小循環障害が関与すると想定し、1)膵島内微小血管の血行動態変化を生体動物で可視化解析しうる in vivo live imaging 法を開発すること、2)膵島内血流調節とインスリン分泌の機能的連関を解明すること、3)膵島内微小血行動態変化による  $\beta$ 細胞障害機序を解析すること、4)高血圧・糖尿病における膵島・ $\beta$ 細胞保護(糖尿病発症・進展抑制)のための治療戦略立案に資すること、を目的に研究を行った。

**研究手法** 1. 膵ラ氏島内微小血行動態解析法の基盤技術の確立と調節機序の解析

(1) 生体膵ラ氏島における微小血管構築変化、血流の可視化技術確立: マウスインスリンプロモーター下流に DsRed(赤色蛍光蛋白)を発現する遺伝子改変マウス(DsRed マウス)を用いて、 $\beta$ 細胞及び膵島に DsRed を強制発現させ、 $\beta$ 細胞及び膵島を可視化した。

(2)ラ氏島血流調節とインスリン分泌調節の連関機序の検討: アンジオテンシン II を経静脈的に投与し、膵島内血管径の経時的変化を観察した。ラ氏島からのインスリン分泌は門脈にカテーテルを挿入し、測定した。

2. 血管作動性物質の持続投与による膵ラ氏島内微小血管変化の解析

正常マウスに AII を 2 週間持続投与し、膵島微小循環不全を惹起させ、 $\beta$ 細胞障害が生じているかを確認した。対照群、AII 投与群、AII+ARB 受容体拮抗薬(ARB)投与群を作成し、それぞれに経口ブドウ糖負荷試験及びインスリン耐性試験を行い、耐糖能の経時変化を観察した。

**研究成果** 生きたマウスの膵島内微小血管を観察し AII を経静脈的に投与した所、濃度依存性に膵島内微小血管が収縮した。また同様に ARB を経静脈的に投与すると、濃度依存性に膵島内微小血管が拡張した(図)。AII を投与しない場合と比べて、AII を投与すると高血糖に対するインスリン応答が減弱し、ARB 投与によって、それが増強された。つづいて、正常マウスを対照群、AII 投与群、AII 及び ARB 投与群に分け、膵島の組織学的検討を行った。正常マウスにおいて、組織の線維化や膵島におけるインスリン染色面積には差がなかったが、対照群と比べて AII 投与群では、血管内皮量が減少し、耐糖能障害が生じていた。これを ARB が改善させた。さらに糖尿病モデルマウスに同様の実験を行った所、同じような結果が得られた。

AII は用量依存性に膵ラ氏島流入細小動脈を収縮させ血流低下を惹起する。レニン-アンジオテンシン系は膵島内微小血流調節に深く関与しており、高血圧患者における糖尿病新規発症機序に関与している可能性が示唆された。

以上から、膵島内微小循環を改善することが膵島又は  $\beta$ 細胞保護(糖尿病発症・進展抑制)のための新たな治療戦略となりうることが示唆された。

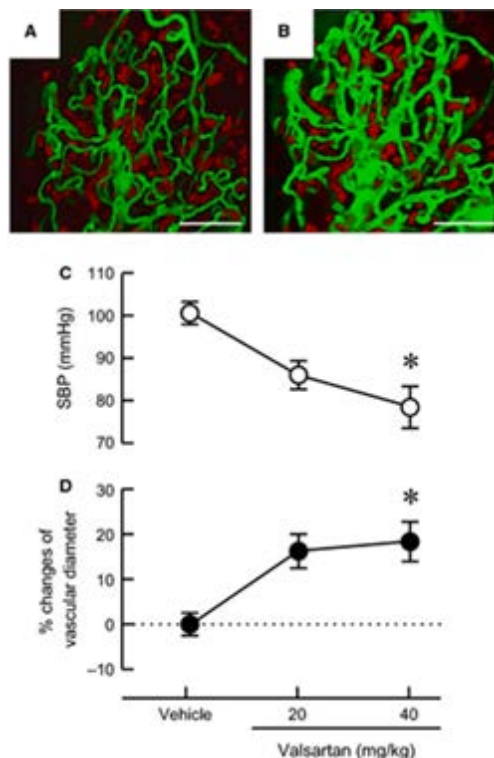


図 ARB による膵島内微小血管の変化



様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2013年10月	第36回日本高血圧学会、庵谷 千恵子、高血圧モデル動物における腓組織障害とARBによる腓内微小血管保護作用・耐糖能改善効果の検討
2		
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		