

29-0622 W121-5

トルブタミドの血糖低下効果における日内変動と GLUT4 発現量の関係

○武田 伸弘¹, 藤井 俊樹¹, 孫谷 弘明¹, 宮崎 誠¹, 岩永 一範¹, 掛見 正郎¹

(¹大阪薬大)

【目的】血糖値は生体恒常性によって維持されており、顕著な日周リズムを示すことが知られている。これまでに私たちはスルホニルウレア系糖尿病治療薬である Tolbutamide (TB) の血糖低下効果が投与時刻により異なることを報告してきた。そこで今回、グルコーストランスポーター (GLUT4) の発現量における日内変動について検討した。

【方法】6:00 点灯、18:00 消灯の明暗サイクル下で飼育した Wistar 系雄性ラット (体重 230~280g) を使用し、6:00 および 18:00 に TB を i. v. bolus 投与して経時的に採血した。血漿中 Glucose 濃度は GOD 法で、血漿中 TB 濃度は HPLC 法で、血漿中 Insulin 濃度は RIA 法で測定した。また、ラット脂肪細胞を摘出し、GLUT4 発現量を Western Blot 法により測定した。

【結果および考察】TB 投与による血糖低下効果は投与量依存的であり、血糖低下効果は 18:00 投与群の方が 6:00 投与群よりも顕著に大きく、薬効に時刻差が認められた。しかし、TB の体内動態や Insulin 分泌には薬効に影響する程の有意な時刻差は認められなかった。一方、両時刻に Insulin を静脈内投与すると、その血糖低下効果に明らかな時刻差が認められ、末梢での糖取り込みに時刻差が存在する可能性が考えられた。そこで、糖取り込みに関与する GLUT4 の発現量の時刻差について検討したところ、生理的条件下における GLUT4 の発現量に有意な時刻差は認められなかった。このことから、TB の血糖低下効果に時刻差が認められたのは薬物刺激時における GLUT4 の発現量に時刻差が存在するためではないかと考えられる。