

## 26KB-am08

ポリエチレングリコール修飾カタラーゼによるインスリン抵抗性の抑制

○池村 舞<sup>1</sup>, 西川 元也<sup>1</sup>, 兵頭 健治<sup>1</sup>, 古林 裕貴<sup>1</sup>, 山下 富義<sup>1</sup>, 橋田 充<sup>1</sup>(<sup>1</sup>京大  
院薬)

【目的】2型糖尿病の主要な特徴の1つであるインスリン抵抗性は、様々な病態の  
成因でもあることからその安全かつ有効な改善・抑制法の開発が望まれる。本研  
究では、インスリン抵抗性の発症・進展に活性酸素が関与することに注目し、過  
酸化水素を効果的に消去するカタラーゼの血中滞留性を増大させた誘導体を用い、  
インスリン抵抗性の抑制を試みた。

【方法】2,4-bis-(o-methoxypolyethylene glycol)-6-chloro-s-triazine で修飾することで  
血中滞留性を向上させたポリエチレングリコール修飾カタラーゼ (PEG-catalase)  
を合成した。インスリン抵抗性モデル動物としてレプチン欠損 *ob/ob* マウスを選択  
し、対照には C57BL/6 マウスを用いた。*ob/ob* マウスに PEG-catalase または生理食  
塩水を繰り返し (3 回/週) 腹腔内投与した。投与開始 5~16 週に非絶食下での血  
糖値を測定するとともに、グルコース負荷試験 (12 週後) 及びインスリン負荷試  
験 (16 週後) を行い、インスリン抵抗性に及ぼす PEG-catalase 投与の影響につい  
て評価した。

【結果および考察】正常マウスと比較して、レプチン欠損 *ob/ob* マウスでは顕著な  
体重増加が認められたが、生理食塩水投与群および PEG-catalase 投与群間の体重増  
加率に有意な差は認められなかった。しかしながら、PEG-catalase 投与群の非絶食  
時血糖値は、生理食塩水投与群と比較して有意に低値を示した。さらに、グルコ  
ース負荷試験で評価した耐糖能及びインスリン負荷試験で評価したインスリン感  
受性に関しても、PEG-catalase 投与による改善が認められた。以上より、PEG-catalase  
の繰り返し投与により過酸化水素を消去することで、インスリン抵抗性を効果的  
に改善できる可能性が示された。