

25F-pm04

ハムスター由来膵β細胞株 (HIT-T15) におけるオランザピンによるインスリン分泌抑制機構の解析

○長田 麻央¹, 中井 智恵³, 富田 隆志², 埜越 崇範^{1,2}, 横大路 智治¹, 杉本 由美⁴, 松尾 裕彰^{1,2} (¹広島大院医歯薬保, ²広島大病院薬, ³広島大薬, ⁴安田女大薬)

【目的】抗精神病薬であるオランザピンは、副作用として高血糖を誘発する。オランザピンはドパミンやセロトニン受容体に対して拮抗作用を示すことから、それらの作用によりインスリン分泌が抑制された結果、血糖値が上昇すると推測されている。しかし、ドパミンやセロトニン受容体遮断作用がインスリン分泌に与える影響やその機序はよく分かっていない。本研究では、オランザピンによる血糖値上昇の作用機構を明らかにすることを最終目的として、ハムスター由来の膵β細胞株 HIT-T15 細胞におけるドパミンおよびセロトニン受容体の遮断作用とインスリン分泌量の関連性を解析した。

【方法】HIT-T15 細胞におけるドパミン受容体 (D2、D4) およびセロトニン受容体 (5-HT2A、5-HT2B、5-HT6) の発現は RT-PCR 法で確認した。HIT-T15 細胞を各受容体の刺激薬または遮断薬で一定時間処理した後、分泌されたインスリン量を ELISA kit (森永生科学研究所) により測定した。

【結果および考察】RT-PCR による解析の結果、HIT-T15 細胞において前述の受容体遺伝子はいずれも発現していることが分かった。0.1 μM のオランザピンは、HIT-T15 細胞からのインスリン分泌を有意に低下させた。セロトニン 5-HT2A 受容体遮断薬はインスリン分泌に影響しなかった。ドパミン D2 受容体を特異的に刺激するプロモクリプチンやタリペキソールはいずれも濃度依存的にインスリン分泌を抑制した。また、D2 受容体遮断薬であるハロペリドールは有意にインスリン分泌を亢進した。一方、D4 受容体遮断薬であるソネピプラゾールはインスリン分泌量を有意に低下させた。以上の結果から、オランザピンによる血糖値の上昇にドパミン D4 受容体の遮断作用が関与する可能性が示唆された。