

GS01-1 GRK2 を標的分子とした新たな糖尿病性血管合併症予防の可能性

○飛田 麻里¹, 田口 久美子¹, 松本 貴之¹, 小林 恒雄¹

¹星薬大院薬

2型糖尿病における血糖コントロールの改善は、血管障害などの合併症リスクを軽減することができるが、実際には糖尿病患者における高血糖やインスリン抵抗性の治療は困難を極める。今回着目した G-protein coupled receptor kinase 2 (GRK2) は、G-protein coupled receptor (GPCR) をリン酸化し、糖尿病時においては、GRK2 の発現増加が確認されるなど、GRK2 と病態形成が深く関与する可能性が報告されている。当研究室では、2型糖尿病モデルマウスの胸部大動脈において、GRK2 阻害薬を処置したところ、Akt/eNOS 活性低下による NO の産生減少を改善し、血管弛緩反応の増強、インスリン抵抗性の改善を報告した。これらの事は、GRK2 が生体内のグルコース代謝や血管機能に影響していると考えられるが詳細は明らかではない。2型糖尿病モデルマウスにおいて、GRK2 発現は、胸部大動脈、肝臓においても増加していた。そこで肝臓の GRK2 発現を siRNA を用い特異的に抑制したところ、insulin 抵抗性の改善が示唆され、この影響により、血中 glucose や insulin 値が改善した。また、胸部大動脈における Akt/eNOS 経路を介した insulin 誘発血管弛緩反応も改善された。上記の結果より、GRK2 をターゲットとすることで糖尿病における insulin 抵抗性や高血糖に対する治療効果、さらには胸部大動脈における血管機能を改善させることから、糖尿病性血管障害に対する新たな標的分子の一つとして有用である可能性が示唆された。