

審査の結果の要旨

氏名 安田信之

肥満を伴う2型糖尿病の治療には、食後高血糖の改善に着目した血糖管理に加えて、肥満の改善が必要である。最近、食後高血糖と肥満の改善を同時に可能にする新規創薬ターゲットとして Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)が注目されている。GLP-1 は、グルコースが刺激となり、小腸に存在するL細胞から GLP-1[7-36]amide (active GLP-1)として分泌される。しかしながら、その直後、分解酵素である Dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV)により速やかに分解され、GLP-1[9-36]amide (inactive GLP-1)に不活性化される。Active GLP-1 の作用は、末梢においては、主に、膵β細胞でのグルコース依存的インスリン分泌増強作用と肝臓でのグリコーゲン合成酵素促進作用である。一方、中枢では、視床下部の満腹中枢に作用し摂食量の減少を引き起こす。このように、active GLP-1 の作用増強は、肥満を伴う2型糖尿病治療の新規創薬ターゲットと考えられる。現在、active GLP-1 の作用増強のために、DPP-IV 耐性 GLP-1 アナログが2型糖尿病治療薬として開発中である。しかし、投与経路が皮下であることから、経口有効性を有する active GLP-1 作用増強剤が望まれている。

本研究では、「長期的 DPP-IV 抑制による GLP-1 作用増強」及び「DPP-IV 抑制下における Metformin による GLP-1 作用増強」が、経口有効性を有し GLP-1 作用の増強をもたらす新規アプローチであることを明らかにし、さらに、肥満改善及び2型糖尿病進展抑制をもたらすことを示した。

現在、DPP-IV 抑制に基づく新たな糖尿病治療の可能性が提唱されている。しかし、慢性的な DPP-IV 抑制が、肥満及び糖代謝に与える影響については未だ明確にされていない。そこで、DPP-IV 欠損ラットに高脂肪食を負荷しインスリン抵抗性を進展させ、DPP-IV 正常ラットと比較することで、慢性的な DPP-IV 活性抑制の肥満及び糖尿病進展に対する影響を検討した。12 週間の高脂肪食負荷の結果、DPP-IV 欠損ラットは、DPP-IV 正常ラットと比較し、摂取カロリー及び体重増加の抑制が確認された。さらに、DPP-IV 欠損ラットは、DPP-IV 正常ラットと比較し、高脂肪食負荷によるインスリン抵抗性進展の抑制が確認された。この時、DPP-IV 欠損ラットの飽食時の血漿中 active GLP-1 は、DPP-IV 正常ラットと比較し有意に高値であった。以上の結果から、DPP-IV 欠損ラットは血漿中 active GLP-1 の増加を介して摂取カロリーの低下、それに伴う体重増加抑制、さらには耐糖能改善効果をもたらし、その結果として、高脂肪食負荷によるインスリン抵抗性進展を抑制することが示唆された。DPP-IV 欠損ラットでの糖代謝改善効果を示した初めての知見であり、DPP-IV 抑制と糖代謝改善との関連性を明確にした。さらに、慢性的な DPP-IV 抑制が、血漿中 active GLP-1 値の増加を介して、肥満及びインスリン抵抗性改善作用をもたらす可能性を初めて示唆した。

次に、Metformin を利用した GLP-1 作用増強剤の可能性を検討した。最近、Metformin による血漿中 active GLP-1 の増加が示されたが、その詳細なメカニズムについては不明であった。そのため、まず *in vitro* で Metformin がブタ精製 DPP-IV 及びラット血漿中 DPP-IV を阻害しないことを確認した。次に、DPP-IV 欠損ラットに Metformin を経口投与し顕著な血漿中 active GLP-1 の増加を確認した。また、DPP-IV 正常ラット、さらには、肥満と耐糖能異常を特徴とする Zucker *fa/fa* ラットにおいても、Metformin と Valine-Pyrrolidide (DPP-IV 阻害剤) の併用時においてのみ、顕著かつ持続的な血漿中 active GLP-1 上昇が確認された。これらの結果は、Metformin による血漿中 active GLP-1 の上昇を明確に捉えるためには、DPP-IV 活性の抑制が不可欠であることを示唆した初めての知見である。加えて、DPP-IV 抑制下での Metformin による血漿中 active GLP-1 上昇の作用メカニズムとして、腸管からの active GLP-1 分泌促進の可能性を示した。

Metformin と Valine-Pyrrolidide 及びこれら 2 剤併用の肥満及び糖代謝に及ぼす効果を、Zucker *fa/fa* ラットを用いて検討した。14 日間経口投与試験において、Metformin と Valine-Pyrrolidide の 2 剤併用群にのみ、摂餌量及び体重増加の抑制が認められた。連投前と連投後に実施した経口糖負荷試験において、Metformin と Valine-Pyrrolidide の併用群は、単独投与群と比較し、顕著な血漿中 active GLP-1 の増加及び強力な耐糖能改善効果をもたらした。さらに 2 剤併用群は、連投後の絶食時血糖及び絶食時インスリン値を最も顕著に低下させた。これらの結果は、両薬剤の併用が、肥満及び糖尿病の進展抑制に大きく寄与したことを示している。Metformin と DPP-IV 阻害剤の併用が、血漿中 active GLP-1 の上昇を可能とする新規アプローチであることを示し、肥満及び糖代謝改善に有用であることを初めて明らかにした。

本研究の成果は、GLP-1 の代謝制御に基づく作用増強が、長期的な作用により肥満及び糖尿病進展抑制に貢献することを示唆する重要な知見になるものと考えられ、博士(薬学)の学位を授与するに値するものと認めた。