OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Nateglinide, a D-Phenylalanine Derivative Lacking Either a Sulfonylurea or Benzamido Moiety, Specifically Inhibits Pancreatic β-Cell-Type KATP Channels.
Author(s)	茶珍, 元彦
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44587
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

氏名	茶珍元彦（ちゃちんもとひこ）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第 18146 号
学位授与年月日	平成15年9月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Nateglinide, a D-Phenylalanine Derivative Lacking Either a Sulfonylurea or Benzamido Moiety, Specifically Inhibits Pancreatic β-Cell-Type K_{ATP} Channels. （スルホニル尿素骨格及びベンザミド骨格を有さないD-フェニルアラニン誘導体化合物、ナテグリニドは、膵島β細胞の K_{ATP} チャネルを選択的に抑制する）
論文審査委員	（主査） 教授 倉智 嘉久 （副査） 教授 高井 義美　教授 三木 直正

論文内容の要旨

〔 目　　的 〕

新規糖尿病治療薬であるナテグリニドは、フェニルアラニン誘導体化合物であり、従来の糖尿病治療薬の薬効に必須であると考えられていたスルホニル尿素（SU）骨格やベンザミド骨格を有さない。ナテグリニドは、SU剤と同様に膵島β細胞のATP感受性 K^+（K_{ATP}）チャネルを抑制しインスリン分泌を促進する。K_{ATP} チャネルは、チャネルポアを形成するKir6.0サブユニットとSU受容体（SUR）から成り、膵島β細胞、心臓、血管平滑筋等の多くの組織に発現している。よって、組織選択性を欠く糖尿病治療薬は、心血管系副作用を生じうる。そこで、ナテグリニドの組織選択性と作用機序について検討した。

〔 方法ならびに成績 〕

ヒト胎児腎臓由来細胞株にSUR1（膵臓型SUR）、SUR2A（心臓型SUR）及びSUR2B（血管平滑筋型SUR）をKir6.2とそれぞれ共発現させ、構成された各 K_{ATP} チャネル電流に対するナテグリニドの作用をインサイドーアウトパッチ法を用いて検討した。ナテグリニドは灌流液に溶解しパッチ膜細胞内側から投与した。ナテグリニドはSUR1/Kir6.2チャネルに対して2相性の濃度依存的抑制を示した（高親和性 IC_{50}＝75 nM、低親和性 IC_{50}＝114 μM）が、SUR2A/Kir6.2及びSUR2B/Kir6.2チャネルに対しては、低親和性抑制のみを示した（それぞれ IC_{50}＝105 μM、111 μM）。この結果より、臨床血漿中濃度（＜10 μM）のナテグリニドは、膵島 K_{ATP} チャネルを選択的に阻害すると推察された。また、Kir6.2またはSUR1の変異体を用いた検討より、ナテグリニドの低親和性作用点は、Kir6.2サブユニット、高親和性作用点はSUR1の1237番目セリンであることがわかった。

次に、MgADP存在下におけるナテグリニドの K_{ATP} チャネルに対する作用を検討した。生理的濃度のMgADPは、SURを介するチャネル活性化作用とKir6.2を介するチャネル抑制作用を有し、通常は活性化作用が優位のために K_{ATP} チャネルを活性化する。しかし、10 μMナテグリニド存在下では、100 μM MgADPはSUR1/Kir6.2チャネルを抑制した。その結果、10 μMナテグリニドは、チャネル活性をMgADP非存在下では53.9%、100 μM MgADP存在下では86.1%抑制した。すなわち、MgADPはナテグリニドのSUR1/Kir6.2チャネルに対する効果を見掛上増

強した。一方、MgADP はナテグリニドにより高親和性抑制を受けない SUR1 (S1237Y) /Kir6.2 及び SUR2A/Kir6.2 チャネルをナテグリニド存在下でも活性化した。これらの結果より、MgADP によるナテグリニドの効果の増強は、SUR1 の高親和性部位を介することが示唆された。また、10μM ナテグリニドは MgADP により抑制されない SUR1/Kir6.2 (K185Q) チャネルに対する MgADP の活性化効果、また、チャネル抑制作用を持たない MgUDP の SUR1/Kir6.2 チャネル活性化効果を抑制した。一方、10μM ナテグリニドは、MgADP により活性化されない SUR1 (K1384A)/Kir6.2 チャネルに対する MgADP の抑制効果を変化させなかった。これらの結果より、ナテグリニドは、SUR1 高親和性部位を介して MgADP のチャネル活性化作用を抑制することが示唆された。

〔 総　　括 〕

ナテグリニドは細胞内 MgADP と協調して、膵島 K_{ATP} チャネルを選択的に阻害する。よって、ナテグリニドは、心血管性副作用の少ない血糖降下剤であることが示唆される。

論文審査の結果の要旨

経口糖尿病薬は、膵島β細胞 K_{ATP} チャネルを抑制しインスリン分泌を促進するが、組織選択性を欠き心臓や血管平滑筋の K_{ATP} チャネルを抑制すると、不整脈等の心血管系副作用を生じうる。

新規糖尿病治療薬であるナテグリニドは、フェニルアラニン誘導体であり、従来の糖尿病治療薬で特徴的なスルホニル尿素 (SU) 骨格やベンザミド骨格を有さない。ナテグリニドは、SU 剤と同様に膵島β細胞の K_{ATP} チャネルを抑制しインスリン分泌を促進するが、その組織選択性は不明であった。

本研究はナテグリニドの組織選択性を検討し、その膵臓β細胞に対する選択性を明らかにした。膵臓β細胞に SU 骨格を有さない化合物が選択的に作用することを示した本研究は薬理学的に重要である。また、ナテグリニドは臨床的有用性も高いと考えられ、心血管系副作用が生じにくいことを示した本研究は臨床においても重要と考えられる。

よって、本研究は学位の授与に値すると考えられる。