



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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について 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
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 8 1 4 6 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 $IC_{50}=114$ μ M) 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 $IC_{50}=105$ μ M、 111 μ M)。この結果より、臨床血漿中濃度 (<10 μ M) 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 μ M ナテグリニド存在下では、 100 μ M MgADP は SUR1/Kir6.2 チャネルを抑制した。その結果、 10 μ M ナテグリニドは、チャネル活性を MgADP 非存在下では 53.9%、 100 μ M 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 チャン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、10 μ M ナテグリニドは MgADP により抑制されない SUR1/Kir6.2 (K185Q) チャンネルに対する MgADP の活性化効果、また、チャンネル抑制作用を持たない MgUDP の SUR1/Kir6.2 チャンネル活性化効果を抑制した。一方、10 μ M ナテグリニドは、MgADP により活性化されない SUR1 (K1384A)/Kir6.2 チャンネルに対する 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 のチャン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} チャン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} チャン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} チャンネルを抑制すると、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} チャン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。