The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Alogliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in combination with voglibose increases plasma active glucagon-like peptide-1 and improves glycemic control in diabetic mice
Author(s)	森藤, 雄亮
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59035
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

【109】

氏　　名	森　藤　雄　亮（もり　とう　ゆう　すけ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学　位　記　番　号	第　２４８２９　号
学位授与年月日	平成23年５月26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	Alogliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in combination with voglibose increases plasma active glucagon-like peptide-1 and improves glycemic control in diabetic mice （Dipeptidyl peptidase-4 阻害薬アログリプチンは、ボグリボースとの併用により糖尿病モデルマウスの血漿活性型 GLP-1 を増加させ血糖コントロールを改善する）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　宮崎　純一 （副査） 教　授　楽木　宏実　　教　授　下村伊一郎

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

食事に伴い腸管より分泌されるインクレチンの一つであるglucagon-like peptide-1(GLP-1)は糖依存的なインスリン分泌促進作用、グルカゴン分泌抑制作用、および膵ベータ細胞への保護作用を有し、その活性上昇は抗糖尿病作用を発揮する。一方で、GLP-1は生体に広範に存在するdipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)による切断をうけることによりその活性を失うことから、糖尿病治療薬としてDPP-4阻害薬が臨床使用されている。また、臨床において、GLP-1の分泌はαグルコシダーゼ阻害薬の投与により影響をうけることが知られている。これまでにDPP-4阻害薬とαグルコシダーゼ阻害薬の併用効果に関する研究は多くない。今回、我々はDPP-4選択的阻害薬であるアログリプチン(ALO)およびαグルコシダーゼ阻害薬であるボグリボース(VOG)の単独もしくは併用投与が、前糖尿病状態の*db/db*マウスに与える影響を検討した。さらにVOGがDPP-4およびGLP-1に与える影響を*ob/ob*マウスを用いて検討した。

〔　方法ならびに成績　〕

すべての試験を通じて、薬物含有餌(用量表記%, weight/weight)をマウスに接餌させることにより薬物を投与し、検討項目の変化量は対照*db/db*マウスもしくは対照*ob/ob*マウスと比較した値を示した。まず、ALO(0.03%)とVOG(0.001%)との併用投与が前糖尿病状態の*db/db*マウスに与える影響を検討した(3-4週間投与)。反復投与後、VOG投与群(VOG単独およびALOとVOGとの併用)で体重が7-12%低下した。VOG投与群で血漿総glucose-dependent insulinotropic

polypeptide (GIP)が29-30%低下したのに対し、血漿総GLP-1は1.5-1.6倍に増加した。この時、ALO単独で72%、VOG単独で15%、ALOとVOGとの併用で80%の相加的な血漿DPP-4活性の低下が認められ、血漿活性型GLP-1がALO単独で4.5倍、VOG単独で1.8倍、ALOとVOGとの併用で9.1倍へと相乗的に増加した。また、ALOとVOGとの併用における血漿インスリン濃度は3.6倍となった(ALO単独,1.3倍;VOG単独,1.8倍)。その結果、ALOとVOGとの併用投与で正常レベルの糖化ヘモグロビン、随時血糖、および絶食血糖が維持され、膵インスリン含量は8.5倍に増加した (ALO単独,1.6倍;VOG単独,3.4倍)。組織学的な解析の結果、ALOとVOGとを併用投与したマウスの膵島で正常なα/β細胞の配置、強いインスリン、PDX-1、およびGLUT2の染色が認められた。ALOとVOGとの併用試験においてVOGを投与した*db/db*マウスの血漿DPP-4活性が低下し、血漿総GLP-1および血漿活性型GLP-1が増加したことをうけ、次に、VOGがDPP-4およびGLP-1に与える影響を*ob/ob*マウスを用いて検討した。*In vitro*で検討した結果、VOGにDPP-4を直接阻害する活性はなかった。一方、VOGを*ob/ob*マウスに1日間投与すると血漿DPP-4活性に変化は無かったが、活性型GLP-1が1.6-3.4倍に増加した。VOGを*ob/ob*マウスに3-4週間反復投与したところ、血漿DPP-4活性が段階的に40-51%低下したが、この時、血漿DPP-4タンパク濃度も同様に31-43%低下した。反復投与した後のマウスの腸管を調べたところ、VOG投与群で大腸*Neurod1*と*Gcg*の遺伝子発現が上昇し(それぞれ1.3-1.4倍および2.6-3.1倍)、腸管下部のGLP-1含量が1.4-1.6倍に増加した。また、反復投与した後の血漿活性型GLP-1濃度は1.9-4.1倍へと上昇した。一方、本試験においてVOGと同程度の血糖低下作用を示したpioglitazone (peroxisome proliferator-activated receptor gammaアゴニスト)にはDPP-4やGLP-1への効果は認められなかった。

〔総　　括〕

選択的DPP-4阻害薬であるALOとαグルコシダーゼ阻害薬であるVOGを前糖尿病の*db/db*マウスに併用投与した結果、それぞれの単独投与に比較してより強力な膵島の保護効果および糖尿病発症抑制効果が認められた。ALOとVOGとを組み合わせることにより、相補的もしくは相加的なDPP-4の低下とGLP-1分泌の増加に起因する活性型GLP-1の上昇が期待でき、糖尿病治療に有用であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

DPP-4阻害剤であるアログリプチン(ALO)とαグルコシダーゼ阻害剤であるボグリボース(VOG)はいずれも臨床使用されている。まず、VOGの反復投与が腸管におけるL細胞関連遺伝子である*Neurod1*や*Gcg*発現および腸管下部のGLP-1含量を増加させることを示した。VOGによって生成される未消化炭水化物がGLP-1増加に寄与している可能性がある。さらに、VOGの反復投与が血漿DPP-4のタンパク濃度を低下させることにより、血漿DPP-4活性を低下させることを明らかにした。今後、DPP-4濃度低下に寄与する仕組みを解明する必要がある。続いて、ALOとVOGとを併用することにより、DPP-4活性の低下および活性型GLP-1の上昇が増強され、糖尿病の発症が抑制され、膵島が保護されることを示した。ALOとVOGとの併用は、血糖コントロールに加え、活性型GLP-1増加にも併用効果があると考えられる。

本研究は、これまでに知られていなかったVOGのDPP-4および腸管GLP-1への作用を明らかにし、さらにALOとVOGとを併用することの有用性を示したことから、基礎医学のみならず臨床上も有用な知見である。よって学位の授与に値すると考えられる。