

「要約」

**Distinct effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor and glucagon-like**

**peptide-1 receptor agonist on islet morphology and function**

(DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬の膵島形態及び機能に  
対する効果の違い)

千葉大学大学院医学薬学府

先端生命科学専攻

(主任：三木隆司教授)

森田 亜州華

【目的】近年、2型糖尿病治療薬としてインクレチン関連薬が広く使われている。Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬 (GLP1RAs) と dipeptidyl peptodase-4 (DPP-4) 阻害薬 (DPP4is) があり、GLP1RA は生体内での安定性を向上させた GLP-1 のアナログであり、DPP4i はインクレチンやニューロペプチド、サイトカインやケモカインなどを基質とする DPP-4 の活性を阻害する。インクレチンは食事の摂取に応答して、腸管から分泌されるホルモンであり、グルコース濃度依存的にβ細胞からのインスリン分泌を増強する。このグルコース濃度依存性によりインクレチンは理想のインスリン分泌増強物質として糖尿病治療に用いられている。さらに、インクレチンはβ細胞死の抑制や増殖を促進するという報告もあり、DPP4is と GLP1RAs にも糖尿病患者における進行性のβ細胞減少を阻止する効果がある可能性がある。β細胞量や機能に対する DPP4is と GLP1RAs の効果は様々な動物モデルで検討されているが、DPP4is と GLP1RAs がもたらすインクレチンの体内動態は大きく異なるにもかかわらず、膵島の形態や機能に対する効果の違いについては明らかではない。そこで我々は、β細胞傷害/再生モデルマウスを用いて各治療薬の膵島形態及び機能に対する効果を比較検討した。

**【方法】**膵β細胞特異的にジフテリア毒素(DT)受容体と赤色蛍光色素蛋白 Tomato を共発現するマウスに DT によるβ細胞死と再生を誘導し、DPP4i (MK-0626) と GLP1RA (liraglutide) の単独もしくは併用投与が膵島の形態及び機能に及ぼす効果を解析した。

**【結果】** MK-0626 と liraglutide の単独投与及び併用投与により、DT 投与による 6 日後のβ細胞死は同程度に抑制され、TUNEL 陽性細胞も同程度に減少した。一方、β細胞死誘導後 14 日の膵島に対する効果は、投与間で明らかに違いが見られた。MK-0626 投与群のみ DT 投与後 14 日の間に見られる増殖が促進された。Liraglutide 投与群では増殖促進効果は見られず、併用投与で MK-0626 の効果が見られなかったことから、liraglutide は MK-0626 の増殖促進効果を無効にすることが示された。また、MK-0626 投与群に GLP-1 のアンタゴニストである Exendin-9 を連続投与すると、MK-0626 の増殖促進効果は消失した。一方、α細胞量は DT 投与非投与に関わらず、MK-0626 投与群では差が見られなかったのに対し、liraglutide 投与群では明らかな減少が見られた。併用投与群でも同様にα細胞量の減

少が見られたことから、liraglutide は DT 投与や MK-0626 の有無に関わらず、 $\alpha$ 細胞量を減少させることが示された。liraglutide 投与による $\alpha$ 細胞量の減少に対し、TUNEL 陽性細胞の増加は見られなかった。また、機能に対する効果を評価する為に単離膵島におけるグルコース誘導性インスリン分泌量(GSIS)を測定したところ、MK-0626 投与群と併用投与群でグルコース刺激によるインスリン分泌量の増加が見られたのに対し、liraglutide 投与群では見られなかった。In vivo での経口グルコース負荷試験では、DT 投与により誘導される耐糖能の悪化が併用投与群でのみ改善した。

### 【考察】

細胞死抑制における DPP4is の効果は併用投与で相乗効果が見られなかったことから GLP-1 の増強で十分条件となることが示された。増殖促進効果は MK-0626 で見られ、liraglutide により見られなかったことから、MK-0626 の増殖促進効果は DPP-4 阻害により誘導される GLP-1 の動態変化によるものであることが示唆された。さらに、GLP-1 のアンタゴニストである Exendin-9 投与により、MK-0626 の増殖促進効果が見られなくなったことから、MK-0626

の増殖促進効果は GLP-1 によるものであることが示された。機能亢進効果は MK-0626 投与と併用投与により見られ、liraglutide 投与により見られなかったことから、MK-0626 の機能亢進効果は GLP-1 以外の DPP-4 の基質によるものであることが示唆された。MK-0626 投与では DT 投与による耐糖能悪化に対して改善効果は見られなかったが、併用投与では分泌能が亢進したことに加え、 $\alpha$ 細胞量が減少したことによって、耐糖能の改善が見られたと考えられる。

**【結論】** 同一マウスモデルで DPP4is と GLP1RAs の単独投与及び併用投与における効果を比較することにより、2 つの糖尿病治療薬が  $\beta$ 細胞の形態及び機能に対し異なる効果を持つことが明らかとなった。

Diabetes, Obesity and Metabolism

平成 26 年 12 月 投稿中