

論文の内容の要旨

氏名：大塚 雄一郎

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名： DPP-4 および DPP-4 阻害薬に関する臨床的・基礎的研究

糖尿病とはインスリン作用の不足により起こる慢性高血糖を主徴とし、種々の特徴的な代謝異常を伴う疾患群で、その病態はインスリン抵抗性とインスリン分泌不全が混在した状態である。また、糖尿病患者ではインスリン作用不足以外に、グルカゴンの分泌異常が明らかになっている。最近、従来の治療薬と異なった機序を持つインクレチン関連薬（dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)阻害薬と glucagon-like peptide 1(GLP-1)受容体作動薬）が注目されている。DPP-4 とは様々な生理活性物質の調節に関わる酵素で、種々の臓器およびリンパ球に発現している。DPP-4 を阻害すると、消化管から分泌される活性型 GLP-1 と活性型 glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) の濃度が上昇し、これらは膵β細胞に働きインスリン分泌を促進させる。また、インスリン分泌以外にもグルカゴンの奇異性分泌を是正させる働きを認める。

DPP-4 阻害薬は、インスリン分泌の乏しいインスリン治療中心の患者への併用でも効果を示すが、その作用メカニズムの検討をした研究は少ない。また、DPP-4 は CD26 として知られ、免疫にも関わり、細胞表面に発現しているが、膵島局所での働きについて不明な点が多い。2 型糖尿病の治療における DPP-4 阻害薬の役割を理解するために、臨床研究と基礎研究を行った。

臨床研究では、インスリン単独治療中の 2 型糖尿病患者に対し、DPP-4 阻害薬（シタグリプチン）と、対照薬としてビグアナイド薬（メトホルミン）を追加投与して、その血糖改善効果および膵島関連ホルモン動態を検討した。結果は、シタグリプチン、メトホルミン併用群ともに HbA1c は併用前よりも有意に低下した。シタグリプチン併用群では活性型 GLP-1 の有意な上昇を認め、グルカゴン AUC が併用前に比べ 14% 有意に低下したが、メトホルミン併用群では有意な変化は認めなかった。シタグリプチンがグルカゴン抑制効果により、血糖コントロールを改善することが示唆され、グルカゴンの抑制は糖尿病治療の目標の一つになることがわかった。

基礎研究では、膵島における DPP-4 の意義の可能性を探るために、膵臓での DPP-4 の発現について検討したところ、ヒト、マウスともに膵島に DPP-4 は発現しており、β細胞にも発現する部分を認めた。さらにマウスインスリンノーマ細胞である MIN6 細胞に DPP-4 を過剰発現させ、インスリン分泌動態を検討した結果、GLP-1 や GLP-1 受容体作動薬によるインスリン分泌が修飾されることが明らかとなった。DPP-4 は膵島内に発現する DPP-4 基質とともに、局所的なネットワークを形成し、インクレチンや他の生理活性物質によるインスリン分泌を修飾している可能性を示唆した。