

博士論文要旨

Dipeptidyl peptidase-4 の動脈硬化および脂質代謝異常における
役割に関する薬理学的研究

後藤 守兄

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬はインクレチンと呼ばれる消化管ホルモン, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) や glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) の分解を抑制することでインスリン分泌を促進し, 血糖低下作用を発揮する 2 型糖尿病治療薬である。インクレチンのインスリン分泌促進作用はグルコース依存的であり, DPP-4 阻害薬は作用機序的に肥満や低血糖を起こす可能性が極めて低い。現在では 2 型糖尿病治療の第一選択薬の一つになっている。

DPP-4 阻害薬はその血糖低下作用に加え, GLP-1 依存的および/または非依的に種々の膵外作用を有していることから, 糖尿病腎症をはじめとした細小血管合併症だけでなく, 動脈硬化などの大血管合併症に対する有効性も期待される。

本研究では, DPP-4 の多面的役割, とくに動脈硬化発症・進展に関連する役割を明らかにする目的で, DPP-4 阻害薬アナグリプチンを用いて動脈硬化および脂質代謝異常に及ぼす DPP-4 阻害の影響について検討した。

第 1 章では, 大動脈および冠状動脈アテローム性動脈硬化モデルにおける DPP-4 阻害作用の解析を行った。アナグリプチンによる DPP-4 の阻害は高コレステロール血症ウサギの大動脈ならびに冠状動脈におけるアテローム性動脈硬化の発症を抑制した。その作用は, インクレチンを含む基質の分解抑制あるいは直接的にマクロファージの浸潤を抑制し, tumor necrosis factor α (TNF- α) および interleukin-6 (IL-6) な

どの炎症性サイトカインの産生を抑制した結果であることが示唆され、また、その作用の少なくとも一部に、DPP-4 阻害による血清コレステロール低下が関与すると考えられた。

第 2 章では、コレステロール代謝、とくに小腸でのコレステロール輸送における DPP-4 阻害作用の解析を、主として高脂血症を自然発症する apolipoprotein E 欠損マウスを用いて検討した。アナグリプチンは DPP-4 依存的に小腸からのコレステロール輸送を抑制する結果、血清コレステロール濃度を低下させた。その作用機序には、小腸組織でのコレステロール輸送に関わるタンパク質の遺伝子発現に対して、GLP-1 受容体シグナル非依存的な抑制が関与することが示唆された。

第 3 章では、肝臓での脂質代謝、コレステロール合成および脂肪酸・トリグリセライド合成における DPP-4 阻害作用の解析を、主として LDL 受容体欠損マウスを用いて検討した。アナグリプチンによる DPP-4 阻害は肝での脂質合成を抑制する結果、血漿コレステロールおよびトリグリセライド濃度を低下させた。その作用機序として、肝臓組織の脂質合成に関わる転写因子の遺伝子発現抑制が関与し、その抑制はインクレチンを介さない直接作用である可能性が示唆された。

以上のことから、DPP-4 は脂質代謝異常および動脈硬化形成に密接に関わっており、DPP-4 阻害薬アナグリプチンは脂質代謝異常を併発した心血管イベントリスクの高い 2 型糖尿病の治療に貢献することが期待される。

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	後藤 守兄 (愛知県)
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙 第 3 9 0 号
学位授与年月日	平成 3 1 年 3 月 1 0 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当者
学位論文の題名	Dipeptidyl peptidase-4 の動脈硬化および脂質代謝異常における役割に関する薬理学的研究
論文審査委員	(主査) 五十里 彰
	(副査) 北市 清幸
	(副査) 原 宏和

本論文は、腸管ホルモンであるインクレチンを不活化する dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) の動脈硬化形成や脂質代謝異常における役割を明示するため、DPP-4 阻害薬のアナグリプチンを用いて、大動脈および冠状動脈アテローム性動脈硬化、コレステロール代謝、脂質代謝に対する効果を検討したものである。アナグリプチンは高脂血症動脈硬化モデルウサギの大動脈ならびに冠状動脈におけるアテローム性動脈硬化の発症を抑制し、その作用にインクレチンの分解抑制、マクロファージの浸潤抑制、炎症性サイトカインの産生抑制が関与すると推察した。自然発症高脂血症 ApoE 欠損マウスを用いた解析では、アナグリプチンが小腸におけるコレステロール輸送を抑制する結果、血清コレステロール濃度を低下させることを見出し、その作用に glucagon-like peptidase-1 受容体シグナル非依存的な経路が関与すると示唆した。また、肝臓における脂質代謝に対するアナグリプチンの効果を検討した結果、脂質合成に関わる転写因子の遺伝子発現を抑制し、その抑制作用はインクレチンを介さない直接作用であると推察した。以上、本論文は、DPP-4 阻害薬であるアナグリプチンが血糖低下作用だけでなく、脂質代謝異常による動脈硬化などの大血管合併症に対する有効性を示唆する新知見を得ており、博士（薬学）論文として価値あるものと認める。