

氏 名	藤 原 薫
(ふりがな)	(ふじわら かおり)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成27年7月8日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Combined treatment with dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitor sitagliptin and elemental diets reduced indomethacin-induced intestinal injury in rats via the increase of mucosal glucagon-like peptide-2 concentration (インドメタシン起因性小腸粘膜傷害における DPP4 阻害剤と成分栄養剤の治癒・予防効果)
論文審査委員	(主) 教授 花 房 俊 昭 教授 朝 日 通 雄 教授 内 山 和 久

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《目 的》

腸管内栄養素は腸管内分泌細胞から、glucagon-like peptide 1(GLP-1)や GLP-2 をはじめとした種々の消化管ホルモンの分泌を促進させる。GLP-1 はセリンプロテアーゼの一種である dipeptidyl peptidase4 (DPP4)によって速やかに不活化されることから、その阻害剤は2型糖尿病の治療に用いられている。GLP-2 は intestinotrophic 作用を有し、外因性に投与された GLP-2 は消化管吸収を促進させることが報告されている。GLP-2 も同様に DPP4 により不活化されるため、DPP4 阻害剤は活性型 GLP-2 を介して消化管粘膜傷害治療に対する新たなターゲットとして注目されているが、これまで詳細に検討されてはいな

い。Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)やアスピリンは、小腸においても粘膜傷害を惹起させることが知られているが有効な予防法および治療法については明らかではない。そこで今回、DPP4 阻害剤による消化管粘膜内の GLPs 濃度への影響を明らかにした上で、粘膜傷害モデルとしてインドメタシン誘発小腸粘膜傷害モデルを用い、DPP4 阻害剤の単独投与および腸管内栄養素(成分栄養剤)との併用投与による粘膜傷害治癒・予防効果を検討した。

《方 法》

6 週齢の雄性 C57BL/6J マウスに、DPP4 阻害剤である sitagliptin(STG)を経口投与し、24 時間後に血清および消化管粘膜の各箇所での DPPs' mRNA と DPP 活性、活性型 GLP-1 および GLP-2 を定量的に測定した。

消化管粘膜傷害は 6 週齢の雄性 SD ラットにインドメタシンを皮下投与し作製した。粘膜傷害の評価には、全ての小腸潰瘍の長さを合計した。予防効果については、STG を 2 日間経口投与した後、インドメタシンを単回投与し、24 時間後に検討した。治癒効果についてはインドメタシンを 2 回投与した後に、STG を 7 日間経口投与し、その間 elemental diet(ED)を自由摂食させて検討した。また、GLP-2 receptor antagonist である GLP-2₃₋₃₃ を STG と併用投与して、STG 単独群と粘膜傷害の治癒・予防効果について比較した。

《結 果》

腸管粘膜内の DPP4 mRNA の発現は大腸に比べ小腸で有意に高く、DPP 活性も空腸で有意に高くみられた。STG 投与により小腸の DPP 活性は低下し、回腸や近位結腸での活性型 GLP-1 は有意に上昇した。GLP-2 はいずれの部位でも上昇する傾向がみられた。

予防実験では、STG 投与群で用量依存性に潰瘍の発生が有意に抑制された。しかし、GLP-2₃₋₃₃ を併用するとその効果が部分的に抑制された。治癒実験で STG 単剤投与群では有意差はみられなかったが、STG と ED の併用群で有意に治癒効果が促進していた。回腸粘膜内の活性型 GLP-1 及び GLP-2 は STG と ED 併用群で有意に増加していた。しかし、

これらの効果も GLP-2₃₋₃₃ を併用投与することにより部分的に抑制された。

《考 察》

今回、マウスでの DPP 活性は、大腸に比べ空腸や回腸で有意に高く、DPP4 阻害剤の投与により同部位での活性が低下し、活性型 GLP-1 の濃度が上昇したことから活性型 GLP-2 濃度も上昇していることが推測されるため、活性型 GLP-2 を介した消化管粘膜の保護作用は、小腸の粘膜傷害に有用であると考えられた。また、小腸粘膜傷害の治癒・予防効果は、GLP-2₃₋₃₃ を併用することで減弱されたことから、DPP4 阻害剤による粘膜傷害抑制作用は活性型 GLP-2 を介した作用であることが示唆された。

ED に含まれるアミノ酸やグルコースは、腸管内分泌細胞上にある taste receptor に結合して、GLP-2 を分泌促進させることが報告されている。さらに STG を併用することにより分泌された GLP-2 が DPP4 により不活化されるのを抑制し、相乗的に活性型 GLP-2 を上昇させることで、消化管粘膜傷害を治癒促進するものと考えられた。

本研究はマウスおよびラットによる実験結果であるが、ヒトにおいても同様の機序が推定され、DPP4 阻害剤と成分栄養剤の併用は GLP-2 の作用を介して、小腸粘膜傷害をターゲットとした治療に有用である可能性が示唆された。現在、DPP4 阻害剤は GLP-1 の作用を介して、2 型糖尿病の治療として幅広く使用されている。低用量アスピリンは、現在多くの糖尿病患者に合併する心血管疾患や脳血管疾患などに幅広く使用されており、その副作用として小腸にも多彩な粘膜傷害を引き起こすことが知られている。糖尿病患者においてはアスピリンの使用頻度が高いため、DPP4 阻害剤の消化管粘膜傷害保護効果を示した本研究は糖尿病患者の治療においてきわめて有意義なものと考えられた。

《結 論》

DPP4 阻害剤は種々の原因による小腸粘膜傷害の予防に有用であり、栄養療法と併用することで治療にも有用である可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

Non- Steroidal Anti- Inflammatory Drugs (NSAIDs)やアスピリンは胃・十二指腸のみならず小腸においても粘膜傷害を惹起させることが知られているが、有効な予防法・治療法については明らかにされていない。2 型糖尿病の治療に用いられる dipeptidyl peptidase4 (DPP4)阻害剤は glucagon-like peptide 1(GLP-1)の不活性化を抑制することにより効果を発揮するが、intestinotrophic hormone である GLP-2 の不活化も阻害するために消化管粘膜保護作用を有する可能性も考えられる。

申請者は本研究において、DPP4 発現および DPP の酵素活性がいずれも小腸で有意に高く、DPP4 阻害剤の投与により小腸粘膜内の DPP 活性が低下し同部位の活性型 GLP-1 濃度が上昇したことを示した。GLP-2 も DPP4 により同様に不活化されることから DPP4 阻害剤は活性型 GLP-2 を介した小腸粘膜保護作用を有すると考え、NSAIDs 起因性小腸粘膜傷害モデルを用いて DPP4 阻害剤の予防効果について検討したところ効果が認められた。また、GLP は消化管の管腔内栄養素により分泌が刺激されるため、成分栄養剤との併用効果も検討した結果、NSAIDs 起因性小腸粘膜傷害に対して治癒に有用であることが示された。

糖尿病は心血管疾患発症と強い関連性を有し、抗血小板剤の投与は糖尿病に合併する血管障害の 2 次予防に有用であることが示されている。低用量アスピリンの使用頻度の高い糖尿病患者においては、DPP4 阻害剤は糖代謝異常を改善するだけでなく、GLP-2 不活化の抑制を介して消化管粘膜傷害の治癒・予防に有用であり、消化管合併症の抑制にも合理的な治療薬であると考えられた。本研究は今後、炎症性腸疾患や短腸症候群、中心静脈栄養による消化管粘膜の萎縮への対策にも応用できる可能性が示唆された。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition 56(2): 155-162, 2015