

A novel DPP-4 inhibitor teneligliptin scavenges hydroxyl radicals: In vitro study evaluated by electron spin resonance spectroscopy and in vivo study using DPP-4 deficient rats

木村, 真一郎

<https://hdl.handle.net/2324/1785360>

出版情報：九州大学, 2016, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



氏 名：木村 真一郎

論文名：A novel DPP-4 inhibitor teneligliptin scavenges hydroxyl radicals: *In vitro* study evaluated by electron spin resonance spectroscopy and *in vivo* study using DPP-4 deficient rats
(新規 DPP-4 阻害薬であるテネリグリプチンは、ヒドロキシルラジカルに対してラジカルスカベンジ作用を持つ:*In vitro* における電子スピン共鳴分光法を用いた検討および、*in vivo* における DPP-4 欠損ラットを用いた検討)

区 分：甲

論文内容の要旨

【緒言】

近年、様々なジペプチジルペプチダーゼ 4 (DPP-4) 阻害薬が、その高い有用性、安全性により臨床的に使用可能となっている。しかし、その共通する DPP-4 阻害作用にも関わらず、化学的構造はそれぞれ異なる。今回我々は、新規 DPP-4 阻害薬であるテネリグリプチンが、構造特異的にヒドロキシルラジカルに対してラジカルスカベンジ作用を持つことを見出したので報告する。

【材料と方法】

In vitro の系にてフェントン反応およびヒポキサンチン-キサンチンオキシダーゼ法により、各々ヒドロキシルラジカルおよびスーパーオキシドを生成し、電子スピン共鳴分光法 (ESR 法) を用いて検出した。ヒドロキシルラジカルとテネリグリプチンの反応により生じた生成物は、薄層クロマトグラフィー、質量分析法、および核磁気共鳴法により同定および評価した。

次に、*in vivo* での効果を検証するために、ストレプトゾトシンにより糖尿病を誘発した DPP-4 欠損ラットを用いて評価を行った。DPP-4 阻害薬は、活性化型 GLP-1 レベルを上昇させることにより、または DPP-4 阻害作用そのものにより、グルコース低下非依存的にクラス効果として酸化ストレスを抑制することが報告されている。そこで本研究では DPP-4 欠損ラットを用いることで、これらのクラス効果の可能性を除外した。糖尿病は、8 週齢のフィッシャー 344 (F344) DPP-4 欠損ラットにストレプトゾトシン 35 mg/kg を腹腔内投与して誘発した。

糖尿病誘発 1 週間後から、テネリグリプチン投与 (10mg/kg/24hr) を 1 週間行い、酸化ストレス抑制効果の有無について評価を行った。酸化ストレスの評価は、尿中および組織 (腎、大動脈) の 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG) をそれぞれ ELISA 法および免疫組織化学染色を用いて検討した。

【結果】

電子スピン共鳴分光法による解析により、テネリグリプチンはスーパーオキシドに対するラジカルスカベンジ作用は認めなかったものの、ヒドロキシルラジカルに対しては濃度依存的にラジカルスカベンジ作用を持つことが示された。そのラジカルスカベンジ作用は、生体内の代表的抗酸化物質であるグルタチオンよりも強かった。また、その反応生

成物は、テネリグリプチンに酸素原子が付加した構造を持っていることが推定され、ヒト血漿中のテネリグリプチンの代謝産物の中で最も高い濃度として同定されていたものであった。さらに、DPP-4 欠損ラットを用いた検討では、テネリグリプチン投与は血糖および体重には影響を与えないものの、糖尿病モデルラットで上昇していた尿中、腎、大動脈の 8-OHdG 含量 を有意に抑制した。テネリグリプチンが DPP-4 阻害作用とは独立して、*in vivo* においてヒドロキシルラジカルに対してラジカルスカベンジ作用を有する可能性を支持するものであった。

【考察】

本研究において、テネリグリプチンは、*in vivo* および *in vitro* において、DPP-4 阻害薬としてのクラス効果とは独立して、その構造的特徴によりヒドロキシルラジカルに対してラジカルスカベンジ作用を持つことが示された。DPP-4 阻害薬は、その多面的な作用により、血糖コントロールを超えて糖尿病合併症の進展リスクを減らすことが期待されているが、テネリグリプチンの DPP-4 阻害のクラス効果とは独立した構造特異的ラジカルスカベンジ作用は、糖尿病合併症の進展抑制に寄与する可能性があると考えられた。