

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）

(別紙様式2)

氏名	木村 真一郎			
論文名	A novel DPP-4 inhibitor teneligliptin scavenges hydroxyl radicals: <i>In vitro</i> study evaluated by electron spin resonance spectroscopy and <i>in vivo</i> study using DPP-4 deficient rats			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	康 東天
	副査	九州大学	教授	北園 孝成
	副査	九州大学	教授	中別府 雄作

論文審査の結果の要旨

近年、様々なDPP-4阻害薬が臨床的に使用可能となっているが、それらの構造式は多様であり、薬物代謝や血糖降下作用以外の作用の相違が推定される。申請者は、構造特異的な抗酸化作用の有無に着目し、テネリグリプチンのラジカルスカベンジ効果について、電子スピン共鳴法を用いて検討を行った。電子スピン共鳴法により、テネリグリプチンは、スーパーオキシド消去効果を認めなかったが、ヒドロキシルラジカルに対する有意な消去効果を認めた。また、テネリグリプチンは、生体内における代表的な抗酸化物質であるグルタチオンと比較しても強いヒドロキシルラジカル消去効果を持っていると考えられた。さらに、テネリグリプチンとヒドロキシルラジカルとの反応生成産物を薄層クロマトグラフィーにより分離し、質量分析法、核磁気共鳴法により分析することで、酸素原子が付加された酸化代謝分子を同定した。テネリグリプチンを経口投与された健康成人の血漿中でも同分子は確認されており、生体においても同様の反応が起こっていると考えられた。さらに 生体での効果を検討するため、DPP-4欠損ラットを用いてストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルを作成し、テネリグリプチンの投与実験を行った。DPP-IV欠損糖尿病モデルではテネリグリプチンは血糖低下効果を示さなかったが、上昇していた尿中、腎および大動脈の8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシンは有意に抑制され、生体においてもテネリグリプチンの構造特異的な抗酸化作用が示された。以上より、テネリグリプチンはDPP-4阻害作用だけではなく構造特異的なラジカルスカベンジ作用を有しており、臓器保護に寄与する可能性が示唆された。

発表のあと、専門的立場から種々の質問を行ったが、おおむね適切な回答を得た。よって主査副査3人の委員の合議の結果、試験は合格とした。