

# Novel GPR119 agonist AS1669058 potentiates insulin secretion from rat islets and has potent anti-diabetic effects in ICR and diabetic db/db mice

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2013-02-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大島, 裕之 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001478">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001478</a>

順天堂大学 博士(医学)

氏名 大島 裕之

論文題名 Novel GPR119 agonist AS1669058 potentiates insulin secretion from rat islets and has potent anti-diabetic effects in ICR and diabetic db/db mice

(新規 GPR119 アゴニスト AS1669058 はラットラ氏島からのインスリン分泌を増強し、ICR および糖尿病 db/db マウスにおいて抗糖尿病効果を示す)

#### 論文内容の要旨

現在、スルホニルウレア剤はインスリン分泌促進剤として広く使用されているが、糖濃度非依存的にインスリンを分泌させるため、副作用として低血糖が生じる。Dipeptidyl peptidase (DPP) 4 阻害剤は、インクレチンホルモンである glucagon-like peptide-1 (GLP-1) の分解を阻害し、GLP-1 の血中濃度を上昇させ、糖濃度依存的にインスリン分泌を誘発するため、低血糖のリスクは低い。また、膵β細胞の分化増殖を促進し、膵臓内インスリン含量を増加させる。GLP-1 アナログも同様の作用を持ち合わせており、両剤ともに臨床にて広く使用されてきている。一方で、DPP 4 阻害剤は、GLP-1 受容体への作用が内因性の GLP-1 濃度に依存するため、効果が限定的であると考えられる。GLP-1 アナログは内因性の GLP-1 濃度とは無関係に、直接 GLP-1 受容体に作用できるが、注射薬であるため、臨床上の利便性に乏しい。G-protein-coupled receptor 119 (GPR119) アゴニストはこれらの欠点を補うべく、経口投与可能な GLP-1 アナログとしての可能性を求めて研究を進めてきた。

本論文では、膵臓に発現している GPR119 にアゴニスト活性を有する AS1669058 を見出し、β細胞株、ラットラ氏島、正常 ICR マウス、および糖尿病モデル db/db マウスを用いて、本化合物の抗糖尿病作用の検討を行った。AS1669058 は、β細胞株およびラットラ氏島で、高グルコース濃度条件下でのみインスリンを分泌させた。ICR マウスでの経口グルコース負荷試験において、AS1669058 は、初期のインスリン分泌を増強し、血糖値の上昇を抑制した。また、良好な体内動態プロファイルが確認された。Db/db mice での1週間の反復投与試験（1日2回投与）では、有意に血糖値を低下させ、膵臓内インスリン含量および血中インスリン値の増加傾向を示し、GPR119 アゴニストとして非常に有望な化合物を見出すことができた。

これらの結果から、我々で見出された GPR119 アゴニスト AS1669058 は糖濃度依存的なインスリン分泌作用および膵臓内インスリン含量増加作用による抗糖尿病作用を示したため、経口投与が可能な GLP-1 アナログとして強力な血糖降下薬となりうる可能性が示唆された。