

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 20 日現在

機関番号：32669

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26850201

研究課題名(和文)猫におけるインクレチン関連薬が糖代謝およびインスリン分泌に与える影響の検討

研究課題名(英文)Effect of incretin related drugs on glucose metabolism and insulin secretion in cats

研究代表者

森 昭博(Akihiro, Mori)

日本獣医生命科学大学・獣医学部・講師

研究者番号：60549559

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：肥満猫において血糖値、インスリンおよび遊離脂肪酸の上昇を引き起こしやすい炭水化物を決定した。その結果マルトースが血糖値やインスリンを最も上昇させやすいということがわかった。次に正常猫に対してアカルボース、シタグリプチンおよびその併用療法を行い、その後食事とマルトースを与え、食後の血糖値、インスリンおよびインクレチン(GIPおよびGLP-1)濃度を測定した。結果として両薬剤の併用は猫の糖尿病治療に用いることができる可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Impact of carbohydrate sources on short-term post-prandial serum glucose, insulin, and non-esterified fatty acid (NEFA) concentrations was investigated with obese cats. Maltose appears to be capable of inducing experimentally induced postprandial hyperglycemia in obese cats. Next, effect on short-term post-prandial serum glucose, insulin, and incretin hormone concentrations in healthy cats treated by acarbose and sitagliptin and its combination therapy were investigated, following ingestion of a meal with maltose. Combination therapy offers great potential for treating diabetic cats.

研究分野：獣医内分泌学

キーワード：猫 グルコース インスリン インクレチン

1. 研究開始当初の背景

(1)

近年、ヒトの医学分野において注目されているインクレチンは、グルコース恒常性の維持に関わる消化管ホルモンである。1929年に Barre らが腸管粘膜抽出物中の血糖降下活性の分離に成功し、この血糖降下活性を担う因子を“インクレチン(Interstine secretion insulin)”と名付けた。そして1964年に健康人に対するグルコースの経口投与が静脈投与に比べ、インスリン分泌をより効率的に促進することが報告され、その作用にインクレチンが関与していることが報告された。

(2)

現在では glucose-dependent insulintropic polypeptide(GIP)および glucagon-like polypeptide-1(GLP-1)が代表的なインクレチンとして知られている。これらのインクレチンは、共に血糖依存的にインスリン分泌を促進させる消化管ホルモンである。また、インクレチンによるインスリン分泌促進作用は、グルコース存在下においてのみ増強され、血中グルコース濃度が 80 mg/dL 以下ではその作用が見られないことが特徴である。しかしながら、GIP や GLP-1 は血中に分泌されたのち、全身に広範に発現している分解酵素である dipeptidylpeptidase-4(DPP-4)により、速やかに切断され、不活化型となるため、血中半減期は約 2-5 分と報告されている。現在ヒトの糖尿病患者においてはこれら 2 つのホルモンを治療ターゲットとしたインクレチン関連糖尿病治療薬(インクレチン関連薬)の研究が数々進められており、ヒトの 2 型糖尿病治療の新しい薬剤として、注目を浴びている。しかしながら、猫に関する研究報告は少ない。

2. 研究の目的

(1)

肥満猫におけるインスリン分泌を最も引き起こしやすい炭水化物の種類の検討

猫は肥満をしていても食後の高血糖が起こりにくいいため、本来の目的であるインクレチン関連薬の効果をよりはっきりと確認するため医原性に食後高血糖およびインスリン分泌を引き起こすことができる炭水化物を決定することを目的とした。

(2)

健康猫におけるインクレチン関連薬の投与が糖代謝およびインスリン分泌に与える影響の検討

インクレチン関連薬として DPP-4 阻害薬が挙げられる。DPP-4 阻害薬はインクレチンの分解酵素である DPP-4 を阻害するために、血中の GLP-1 濃度と共に GIP 濃度も維持し、その生理作用を最大限発揮する薬剤である。DPP-4 阻害薬を経口投与し、血中インクレチン濃度を高値に維持させることで、インスリン分泌量および血糖変動にどのような変化が認められるのかを検討し、健康猫に対するインクレチン関連薬の糖代謝へ及ぼす影響について明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1)

肥満猫におけるインスリン分泌を最も引き起こしやすい炭水化物の種類の検討

炭水化物の種類としては、グルコース、トレハロース、マルトースおよびコーンスターチを用いた。肥満猫にそれぞれの炭水化物を食事とともに与え食後の血糖値、インスリン値および遊離脂肪酸濃度を測定した。

(2)

健康猫におけるインクレチン関連薬の投与が糖代謝およびインスリン分泌に与える影響の検討

一晩の絶食後に DPP4 阻害薬であるシタグリプチンを投与し、その後食事とともにマルトースを与えた。食後の血糖値、インスリンおよびインクレチン(GIP, GLP-1)の血中濃度

を測定した。またその他の経口血糖降下剤としてアカルボースと、アカルボースとシダグリプチンの併用投与についてもランダムに健常猫に投与し、血糖値やインスリン分泌およびインクレチン分泌に与える影響を検討した。

4. 研究成果

(1)

肥満猫におけるインスリン分泌を最も引き起こしやすい炭水化物の種類を検討

肥満猫において食後の血糖値、インスリン値および遊離脂肪酸濃度は各炭水化物添加により大きく変動した。さらに、グルコースおよびマルトースの添加によって、食後の血糖値およびインスリン濃度の上昇を引き起こしていた。一方で、トレハロースの投与はすべての炭水化物添加で最も低い食後の血糖値およびインスリン値であった。しかしながら、トレハロースにおいて投与による副作用と思われる下痢がその他の炭水化物と比較して多く認められた。結論として肥満猫において、異なる炭水化物の投与により、食後の血糖値とそれに伴うインスリン分泌に大きな違いが認められた。これらは糖尿病などの療法食を作成する際の原材料の選択に有用な知見であると考えられる。さらに、肥満猫においてマルトースによって下痢などの副作用を伴わず、食後に医原性の高血糖を引き起こすことができた。これにより、経口血糖降下剤やサプリメントの作用が、糖尿病猫を使用せずにチェックすることが可能となる。よってこの後の研究ではシダグリプチンの効果を検討するために食事にマルトースを混ぜて給与した。

(2)

健常猫におけるインクレチン関連薬の投与が糖代謝およびインスリン分泌に与える影響の検討

アカルボース単独、シダグリプチン単独およびその併用投与のすべてで、食後のグルコース濃度およびインスリン濃度が低下することが確認できた。一方で食後の GLP-1 濃度はシダグリプチンと併用投与で無投与およびアカルボース投与と比較して上昇した。最後に、食後の GIP 濃度は無投薬と比較して、シダグリプチン投与および併用投与で低下した。全体としてはアカルボース単独、シダグリプチン単独およびその併用投与のすべてでグルコース、インスリンおよびインクレチンに影響を及ぼし、猫においてもこれらの薬剤は抗糖尿病作用を持つことがわかった。特にシダグリプチンの投与および併用投与において、GLP-1 が上昇することで食後の血糖値を抑えることができることがわかった。今後これらの薬剤を実際に糖尿病の猫に使用しその影響を検討する必要がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4 件)

Oda H, Mori A, Lee P, Saeki K, Arai T, Sako T. Preliminary study characterizing the use of sitagliptin for glycemic control in healthy Beagle dogs with normal gluco-homeostasis. J Vet Med Sci. 査読あり、76 巻、2014、1383-1387. doi: 10.1292/jvms.15-0410.

Mori A, Ueda K, Lee P, Oda H, Ishioka K, Arai T, Sako T. Effect of Acarbose, Sitagliptin and combination therapy on blood glucose, insulin, and incretin hormone concentrations in experimentally induced postprandial hyperglycemia of healthy cats. Res Vet Sci. 査読あり、106 巻、2016、131-134. doi: 10.1016/j.rvsc.2016.04.001.

Mori A, Ueda K, Lee P, Oda H, Ishioka K, Sako T. Influence of various carbohydrate sources on postprandial glucose, insulin and NEFA concentrations in obese cats. Pol J Vet Sci. 査読あり、19 巻、2016、387-391. doi: 10.1515/pjvs-2016-0048.

Mori A, Oda H, Onozawa E, Shono S, Takahashi T, Yamashita S, Fujimoto H, Sako T. Evaluation of portable blood glucose meters using canine and feline pooled blood samples. Pol J Vet Sci. 査読あり、19 巻、2016、707-713. doi:10.1515/pjvs-2016-0089

〔学会発表〕(計 1 件)

森昭博、上田香織、小田民美、左向敏紀
健康猫におけるアカルボースおよびシタグリプチンの糖代謝への影響、第157
回日本獣医学会学術集会、2014年9
月9日～9月12日、北海道大学(北海
道札幌市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

森 昭博 (MORI, Akihiro)
日本獣医生命科学大学・獣医学部・講師
研究者番号：60549559

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

左向 敏紀 (SAKO, Toshinori)
小田 民美 (ODA, Hitomi)