

令和 2 年 4 月 30 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08956

研究課題名(和文) SGLT-2阻害薬、DPP-4阻害薬による 細胞機能改善効果に関する比較検討

研究課題名(英文) Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on beta-cell function

研究代表者

近藤 義宣 (Yoshinobu, Kondo)

横浜市立大学・附属市民総合医療センター・助教

研究者番号：20782593

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：SGLT-2阻害薬エンパグリフロジン(Empa)、DPP-4阻害薬オマリグリプチン(Omari)による2型糖尿病患者に対する 細胞機能改善効果の比較検討を行った。主要評価項目はEmpa・Omariによる介入24週間での 細胞機能変化量の差とし、細胞機能はInsulin Secretion-Sensitivity Index-2 (ISSI-2) により評価。被験者を無作為に両群に割り付け、介入前、24週、28週にてISSI-2を測定。24週-28週は介入薬を中止した。2020/4/15までに9例エントリー、7例がフォローアップ終了。重大な有害事象なく経過。今後も研究継続の予定にある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2型糖尿病は進行性の病態であり、2型糖尿病患者の 細胞機能は年間約4%ずつ低下してゆく。細胞機能の低下は血糖管理を困難にし、糖尿病合併症の進行を促進してしまうため、細胞機能の保護、改善が課題となっている。本検討により、SGLT-2阻害薬、DPP-4阻害薬による 細胞機能への効果を明らかにすることは、2型糖尿病の病態の根幹である 細胞機能の改善につながり、糖尿病発症予防への応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：Some studies with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2-I) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4-I) have suggested positive effects on the beta-cells. But the direct comparison between SGLT-2-I: empagliflozin (Empa) and DPP-4-I: omarigliptin (Omari) effects on beta-cell function has not yet been clarified. Therefore, we compared the effects of Empa and Omari on beta-cell function in patients with type 2 diabetes in a randomized controlled trial. In this trial, subjects received Empa 10 mg/day or Omari 25 mg/week for 24 weeks. Beta-cell function was assessed by the insulin secretion-sensitivity index-2 (ISSI-2) at baseline, 24 weeks, and 28 weeks. At 24 weeks, all patients stopped their study medication before undergoing a washout ISSI-2 evaluation for the persistence of effects. By 15 April 2020, nine patients were randomized to Empa or Omari, and seven patients completed 28 weeks of follow-up. No patients had serious adverse events. This study is still ongoing.

研究分野：糖尿病

キーワード：2型糖尿病 細胞機能 SGLT-2阻害薬 DPP-4阻害薬

## 1. 研究開始当初の背景

2型糖尿病は進行性の病態であり、2型糖尿病患者の細胞機能は年間約4%ずつ低下してゆく。

細胞機能の低下は血糖管理を困難にし、糖尿病合併症の進行を促進してしまうため、細胞機能の保護、改善が課題となっている。ナトリウム・グルコース共役輸送体-2(SGLT-2)阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP-4)阻害薬はともに2型糖尿病患者の細胞機能を改善することが基礎研究<sup>1,2</sup>、臨床研究<sup>3-6</sup>から示唆されている。DPP-4阻害薬は、内因性GLP-1の分解を抑制することによりGLP-1の血中濃度を上昇させ、血糖応答性にインスリン分泌を促進することにより血糖下降効果を発揮する薬剤として広く臨床応用されている。DPP-4阻害薬は内因性GLP-1血中濃度を上昇させることにより、細胞のアポトーシスを抑制<sup>7</sup>、増殖を促進し、細胞機能を改善することが報告されている<sup>8</sup>。一方、SGLT-2阻害薬は腎近位尿細管のSodium Glucose co-Transporter-2(SGLT-2)を阻害することにより、強制的に尿糖を排泄することで、インスリン非依存的に血糖降下作用を示す。近年の大規模臨床試験においては心血管病高リスク患者の心血管イベントリスクを抑制しうることがエンパグリフロジンとプラセボを比較したEMPA-REG OUTCOME試験<sup>9</sup>、カナグリフロジンとプラセボを比較したCANVAS試験<sup>10</sup>において報告されており、臨床で広く利用されている。エンパグリフロジンは臨床研究において細胞機能を改善しうることが小規模短期間の介入研究において示されている<sup>11</sup>。本邦においては比較的副作用の少ないDPP-4阻害薬が2型糖尿病患者に対する初期治療薬として用いられることが多い<sup>12</sup>。しかし、SGLT-2阻害薬、DPP-4阻害薬のいずれがより、2型糖尿病患者の細胞機能を改善しうるのは臨床において十分に検討されていない。

## 2. 研究の目的

本検討の目的は、SGLT-2阻害薬エンパグリフロジン、DPP-4阻害薬オマリグリプチンによる2型糖尿病患者に対する細胞機能改善効果を比較検討することにある。

## 3. 研究の方法

成人2型糖尿病患者で、推定糖尿病罹病期間10年以下、インスリン・DPP-4阻害薬・GLP-1受容体作動薬・SGLT-2阻害薬のいずれかも使用中でない患者を無作為にエンパグリフロジン群、オマリグリプチン群に割付、それぞれ10mg/日、25mg/週より開始。主要評価項目はエンパグリフロジン・オマリグリプチンによる介入24週間での細胞機能変化量の差とし、細胞機能は75gブドウ糖負荷試験の結果から算出されるInsulin Secretion-Sensitivity Index-2(ISSI-2)により評価を行った。主な副次評価項目としてはHbA1c、グリコアルブミン、空腹時血糖、クレアチニンによる推算糸球体濾過量、尿アルブミン-クレアチニン比、脂質プロファイルの変化量を設定した。介入前、24週、28週にてISSI-2を測定。24週~28週の間は介入薬を中止し、介入薬中止後も細胞機能改善効果が維持可能か検討した。エンパグリフロジン、オマリグリプチンによる細胞機能改善効果をISSI-2モデルにおいて詳細に評価した先行研究はないため、Disposition indexでの細胞機能改善効果をエンパグリフロジンに関しては類似研究から $51.0 \pm 54.0\%$ <sup>5</sup>、オマリグリプチンに関しては、我々が行った類似薬トラグリプチンを用いた検討<sup>13</sup>のサブ解析から $5.7 \pm 35.3\%$ と見積もった場合、検出力90%にて各群21例ずつ、計42例で、エンパグリフロジンの優越性が証明可能と計算され、ドロップアウト率も考慮し、各群25例、計50例での検討を計画とした。(UMIN-CTR 000033902)

## 4. 研究成果

2020/4/15までに9例エントリー、7例がフォローアップ終了。いずれの症例においても重大

な有害事象なく経過。 エントリー症例数不足にて、今後も研究継続の予定にある。

<引用文献>

- 1 Mu, J. *et al.* Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic beta-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes* **55**, 1695-1704, doi:10.2337/db05-1602 (2006).
- 2 Macdonald, F. R. *et al.* The novel sodium glucose transporter 2 inhibitor dapagliflozin sustains pancreatic function and preserves islet morphology in obese, diabetic rats. *Diabetes Obes Metab* **12**, 1004-1012, doi:10.1111/j.1463-1326.2010.01291.x (2010).
- 3 Brazg, R. *et al.* Effect of adding sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, to metformin on 24-h glycaemic control and beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* **9**, 186-193, doi:10.1111/j.1463-1326.2006.00691.x (2007).
- 4 Riche, D. M., East, H. E. & Riche, K. D. Impact of sitagliptin on markers of beta-cell function: a meta-analysis. *Am J Med Sci* **337**, 321-328, doi:10.1097/MAJ.0b013e31818eb721 (2009).
- 5 Abdul-Ghani, M. *et al.* Inhibition of Renal Sodium-Glucose Cotransport With Empagliflozin Lowers Fasting Plasma Glucose and Improves beta-Cell Function in Subjects With Impaired Fasting Glucose. *Diabetes* **66**, 2495-2502, doi:10.2337/db17-0055 (2017).
- 6 Inagaki, N. *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-week study. *Diabetes Obes Metab* **15**, 1136-1145, doi:10.1111/dom.12149 (2013).
- 7 Wu, Y. J. *et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin, inhibits pancreatic beta cell apoptosis in association with its effects suppressing endoplasmic reticulum stress in db/db mice. *Metabolism* **64**, 226-235, doi:10.1016/j.metabol.2014.08.006 (2015).
- 8 Akarte, A. S., Srinivasan, B. P. & Gandhi, S. Vildagliptin selectively ameliorates GLP-1, GLUT4, SREBP-1c mRNA levels and stimulates beta-cell proliferation resulting in improved glucose homeostasis in rats with streptozotocin-induced diabetes. *J Diabetes Complications* **26**, 266-274, doi:10.1016/j.jdiacomp.2012.03.013 (2012).
- 9 Zinman, B. *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **373**, 2117-2128, doi:10.1056/NEJMoa1504720 (2015).
- 10 Neal, B. *et al.* Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **377**, 644-657, doi:10.1056/NEJMoa1611925 (2017).
- 11 Al Jobori, H. *et al.* Empagliflozin Treatment Is Associated With Improved beta-Cell Function in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* **103**, 1402-1407, doi:10.1210/jc.2017-01838 (2018).
- 12 Seino, Y., Kuwata, H. & Yabe, D. Incretin-based drugs for type 2 diabetes: Focus on East Asian perspectives. *J Diabetes Investig* **7 Suppl 1**, 102-109, doi:10.1111/jdi.12490 (2016).
- 13 Kondo, Y., Satoh, S. & Terauchi, Y. Effects of Dulaglutide and Trelagliptin on Beta-

Cell Function in Patients with Type 2 Diabetes-The DUET-Beta Study. *Diabetes* **67**, 1018-P, doi:10.2337/db18-1080-P (2018).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	寺内 康夫  (Terauchi Yasuo)  (40359609)	横浜市立大学・医学研究科・教授    (22701)	