

26PA-am179

新規 PPAR γ 部分アゴニストの抗糖尿病作用

○伊東 佑真^{1,2}, 福井 正樹¹, 亀本 光¹, 北尾 達哉¹, 檜井 栄一², 白波瀬 弘明¹ (¹京都薬品創薬研, ²金沢大院医薬保)

【目的】新規 PPAR γ 部分アゴニスト KY-903 (KY) の抗糖尿病作用および副作用を, PPAR γ フルアゴニスト Pioglitazone (Pio) と比較検討した. 【方法】KY および Pio の PPAR γ アゴニスト活性およびアンタゴニスト活性を測定した. また, 3T3-L1 細胞の脂肪細胞分化に対する影響を検討した. さらに, 雄性 KK-Ay マウスにおける抗糖尿病作用と副作用および Zucker fatty ラットにおけるインスリン抵抗性改善作用と副作用を比較検討した. 【結果】KY は, PPAR γ 選択的部分アゴニスト作用を示し, 最大反応は約 20% に留まった. KY は, 3T3-L1 において adiponectin 転写を増加させたが, 脂質合成酵素 GPDH 転写には影響しなかった. 一方, Pio はいずれも増加させた. 雄性 KK-Ay マウスにおいて KY および Pio は 10 および 30 mg/kg 4 週間投与でほぼ同等の血糖および血中 HbA1c 低下作用ならびに adiponectin 増加作用を示した. Pio 30 mg/kg のみが体重, 脂肪および心臓重量を著明に増加させた. さらに, KY および Pio の 10 および 30 mg/kg 4 週間投与は雄性 Zucker fatty ラットの正常血糖値には殆ど影響せず, ほぼ同等の血中 TG および NEFA 低下作用ならびに adiponectin 増加作用を示した. また, KY および Pio は経口糖負荷試験において, ほぼ同等の血糖上昇抑制作用を示した. Pio は KY より強力な体重, 脂肪および心臓重量増加作用ならびに骨量低下作用を示した. 【結論】KY は PPAR γ 選択的部分アゴニスト作用により, Pio と同等の抗糖尿病作用およびインスリン抵抗性改善作用を示し, 体重増加, 脂肪増加, 心肥大, 骨密度低下などの副作用は Pio より軽度であることが明らかになった. KY は安全で優れた抗糖尿病作用を示す新規 PPAR γ 部分アゴニストとして開発が期待される.