

特集 最近の糖尿病薬物治療の進歩 — 糖尿病治療の目指すもの —

## 糖尿病治療を変える新たな糖尿病薬インクレチン

昭和大学医学部内科学教室 (糖尿病・代謝・内分泌内科学部門)

李 相 翔 長嶋 理晴 平野 勉

昭和大学医学部生化学教室

渡部 琢也

### はじめに

最近、糖尿病の新しい治療薬としてインクレチンが注目されている。インクレチンとは、食物摂取に伴い消化管より血中に放出されインスリン分泌を促進するホルモンの総称であり、小腸上部に存在するK細胞より分泌されるGIP (gastric inhibitory polypeptide または glucose-dependent insulinotropic polypeptide) と、小腸下部のL細胞より分泌されるGLP-1 (glucagons-like peptide-1) がある (Fig. 1)。インクレチンはスルフォニル尿素薬等の既存のインスリン分泌促進薬とは異なった機序によりインスリン分泌を促進すること、血中のグルコース濃度に依存してインスリン分泌を促進することから食後の高血糖を是正するために低血糖の発現リスクが低いこと、膵臓においてβ細胞数を増やす可能性や体重減少の効果を期待できることから既存の糖尿病治療薬においての問題点にも対応できる可能性を持っている。インクレチン関連薬には、現在インクレチン・ミメティックに分類されるGLP-1受容体作動薬やGLP-1誘導体と、インクレチン・エンハンサーに分類されるDPP-IV阻害薬がある。

本稿では、インクレチンの基礎および臨床およびインクレチン関連薬について概説する。

### I. インクレチンとは

インクレチンは最近糖尿病の専門医や研究者で大きく注目されているが、その歴史は古く、1902年にBaylissとStarlingらは、動物実験において腸管粘膜の抽出物を血中に注入した際に膵液が分泌される事から、腸管粘膜の抽出物に膵液分泌を促進する

何らかの物質が存在する可能性を示唆し、その物質を「セクレチン」と命名した。また1906年にMooreらは、十二指腸粘膜の酸抽出物が糖尿病患者の尿糖を減少させる事と体重増加を生じさせた事を報告し、その後も相次いで同様の論文が発表された。これらの事より腸管から産生される物質が恐らくインスリン分泌を促して血糖を低下させるとする「インクレチン」という概念が生まれたと考えられる。1932年にLa Barreらが始めてこれらの概念に対し、「インクレチン」と命名し、その由来は「Intestine Secretion Insulin」で、すなわち腸管由来のインスリン分泌刺激因子と理解される。

しかしながら、その後長期にわたりインクレチンに関する研究は殆ど行われずに経過していったが、1960年にBersonとYalowによってインスリンのradioimmunoassay (RIA) 法が開発され、血中インスリンの測定が可能になった事よりインクレチンに関する研究が再度復活した。ElrickおよびMcIntyreらはグルコースを血糖値をほぼ同程度に上昇させる程度に経口、経静脈投与すると、経口投与された方がはるかに多いインスリン分泌を惹き起こす事を明らかにし、この両者のインスリン分泌の差は腸管より分泌されるインクレチンにおける効果、すなわちインクレチン効果と実証された (Fig. 2)。

1971年にBrownらは腸管粘膜より分離される42個のアミノ酸からなるペプチドが胃酸分泌を抑制する事を発見し、それをgastric inhibitory polypeptide (GIP) と命名した。更にBrownらは1973年に、それをグルコースと同時に投与するとはるかに多くのインスリン分泌を促進する事を発見し、それをglucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)

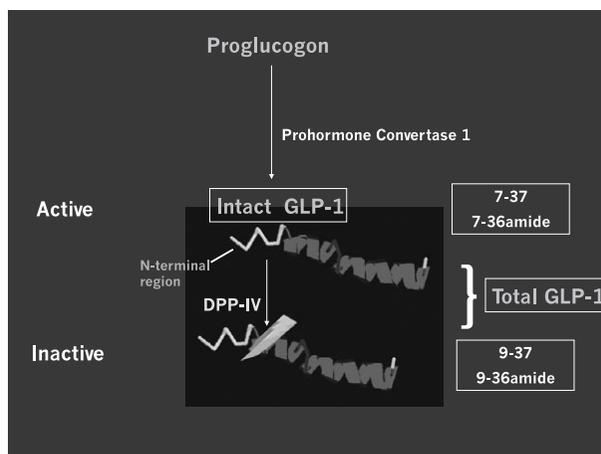


Fig. 1

GLP-1 製剤		
	GLP-1 Mimetics (receptor agonist)	GLP-1 enhancer (DPP-IV inhibitor)
	Exenatide (synthetic exenadin-4) 2回皮下注	Sitagliptin 1回経口投与
	Liraglutide (DPP-4 resistant GLP-1 analogue) 1回皮下注	Vildagliptin 2回経口投与
活性型GLP-1 濃度	>>100pmol/l	15~25pmol/l
インスリン分泌	著明亢進	不変~やや亢進
グルカゴン分泌	抑制	抑制
体重	減少	不変
食欲	低下	不変
副作用	嘔気、抗体産生	鼻汁、鼻閉

Fig. 2

と改称する事を提案した。BrownらはGIPに単にインスリン分泌促進作用がある事を示しただけでなく、グルコース依存性にインスリン分泌促進作用を有する事も示し、GIPはその特性が明確にされた最初のインクレチンであると推測される。

その後、1983年にBellらによりグルカゴン遺伝子構造の決定によりインクレチン研究は大きく進んだ。プログルカゴンが構造決定されると、膵臓ではプログルカゴンからグルカゴンが産生されるが、腸管ではグルカゴンは産生されず、グリセンチン、GLP-1、GLP-2などが産生されるという臓器特異性のプロセスが存在することが明らかになり、GLP-1が注目されるに至った。その後、GLP-1 (1-37)に

はインスリン分泌促進作用は存在せず、血中に活性体としてGLP-1 (7-37)、(7-36 amide)の形態で存在し、いずれもグルコース濃度に依存してインスリン分泌促進作用を示す事が明らかにされ、GLP-1もGIPと同様にインクレチンと認識されるように至った。

#### A. Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide (GIP)

最初のインクレチンとして知られるGIPは、42個のアミノ酸からなる一本のポリペプチドで、その前駆体は153個のアミノ酸残基(21個のアミノ酸からなるシグナルペプチド、それに続くN端30残基、GIP42残基とC端60残基)からなり、その

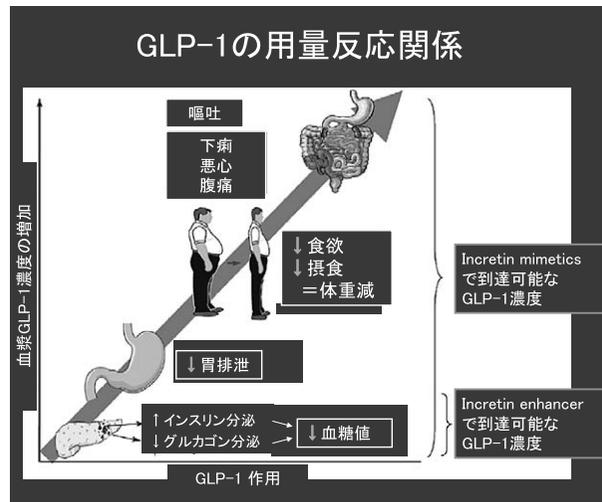


Fig. 3

一時構造はセクレチン、グルカゴン、vasoactive intestinal polypeptide (VIP) と相同性が高く、同一のファミリーとして分類されている。GIPは十二指腸と空腸上部粘膜層に存在するK細胞より栄養素によって刺激、分泌され、空腹時には非常に低い血中濃度を示し、糖質または脂質を含んだ栄養素を摂取すると速やかに刺激、分泌され血中濃度の上昇を来す。しかし炭水化物を含まない脂質単独のみでは、GIP分泌は刺激されるが、その血中グルコースレベルが低値である事よりインスリン分泌には寄与せず、これはGIPによるインスリン分泌刺激は血中グルコース濃度依存性であることを示している。GIPによるインスリン分泌促進作用は、膵β細胞表面にあるGIP受容体を介して細胞内のcyclic AMP (cAMP) 濃度の増加や電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャンネルを活性化することによって生じる事が明らかにされている (Fig. 3)。またGIPは脂肪細胞の培養実験からリポ蛋白リパーゼの合成と分泌を促進し、脂肪摂取後の脂肪の吸収と代謝に促進的に関与する可能性も報告されている。血液中に分泌されたGIP (1～42)は、ペプチド分解酵素であるdipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV)によって速やかに分解され、GIP (3～42)となり不活化される。DPP-IVはN末端から2番目にプロリンまたはアラニンを有するポリペプチドからジペプチドを切り出すペプチド分解酵素で、全身で広範囲にわたって発現している。

### B. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)

腸管にグルカゴン様物質が存在する事は古くから知られており、下部小腸および大腸に多く存在するL細胞でプログルカゴンが生成されることが示された。プログルカゴンから、膵島α細胞では主要な生理活性物質としてグルカゴンやGRPP (glucagon-related polypeptide)、MPGF (major proglucagon fragment) が分泌されるが、腸管L細胞では異なったプロセッシングによりプロホルモン変換酵素1/3からGLP-1が分泌される。L細胞で同時に分泌されるglicentin, oxyntomodulinやGLP-2についても生理活性が報告されているが、GLP-2には血中グルコースに依存したインスリン分泌促進作用を持たずインクレチンには分類されない。GLP-1は、ヒトにおいて様々な形態で存在し、GLP-1 (1-37)から、それぞれ活性型であるGLP-1 (7-37)とGLP-1 (7-36)amideとなり分泌され、ヒトでは大部分を後者が占める。腸管より分泌されたGLP-1は、GIPと同様にその分解酵素であるDPP-IVにより、N末から2個のアミノ酸が切断されてGLP-1 (9-37)、GLP-1 (9-36)amideに不活化されて腎臓から排泄される。またGLP-1はGIPと同様に、膵β細胞表面のGLP-1受容体を介して細胞内のcAMP濃度を増加させたり、電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャンネルを活性化させる事によりインスリン分泌を促進する (Fig. 3)。GLP-1は腸管内の糖質ばかりでなく、脂質により分泌され

ることが知られ、これらの摂取量が増えると GLP-1 分泌量も増加する。GLP-1 分泌細胞である L 細胞は前述したように下部小腸と大腸に多く存在するにもかかわらず、GLP-1 は食後速やかに血中に分泌されることから、L 細胞への栄養素の直接刺激以外の分泌機序の存在も想定されている。

### C. Dipeptidyl Peptidase-IV (DPP-IV)

DPP-IV (EC 3.4.14.5) はリンパ球の細胞表面に存在する CD26 として知られている。DPP-IV は 110kDa の糖蛋白として腎臓、肝臓、腸管、胎盤、皮膚、リンパ球、内皮細胞などの細胞表面に広く分布する。その構造は 766 個のアミノ酸からなり、N 末から細胞内ドメイン、膜貫通ドメイン、システインリッチドメインおよび触媒ドメインを有しており、ホモダイマーを形成する。また、血中には約 100kDa の可溶性 DPP-IV が存在する。セリンプロテアーゼの 1 つである DPP-IV は、N 末から 2 番目のアラニンあるいはプロリンを認識し切断する。DPP-IV の基質としては、GLP-1 の他、栄養・代謝、免疫系および痛覚・感情に関連するペプチドが多数知られている。

DPP-IV の生体内での役割は、その酵素活性によるペプチドモジュレーターとしての働きに加え、レセプターおよびアダプターとしても作用すると考えられている。実際、システインリッチドメインはアデノシンデアミナーゼ、細胞外マトリックス、プラスミノゲンと結合することが明らかとなっている。また、細胞内ドメインは CD45 との相互作用が認められている。

## II. インクレチンの膵島への作用

### A. $\beta$ 細胞に対する作用

#### 1) インスリン分泌促進作用

インクレチンの生理的なインスリン分泌促進作用については、生体を用いた投与実験、そして GIP、GLP-1 受容体を欠損したマウスに対する実験により、インクレチン受容体を 1 つでも欠損しても DPP-IV 阻害薬によるインスリン分泌増加が認められるが、両方とも欠損すると DPP-IV 阻害薬によるインクレチン効果が消失する事などの結果から明確にされている。インスリン分泌増強の細胞内シグナル伝達メカニズムについては、多くの研究が行われ、前述した通り GIP、GLP-1 は、それぞれ膵  $\beta$  細

胞上に存在する GIP 受容体、GLP-1 受容体に結合してアデニル酸シクラーゼ (AC) を活性化し細胞内 cAMP 濃度を増加させる。その結果、活性化される PKA (protein kinase A) を介して、 $K_{ATP}$  チャンネルの閉鎖や、電位依存性  $Ca^{2+}$  チャンネルの活性化、電位依存性  $K^{+}$  チャンネル閉鎖、更にはインスリン顆粒の分泌システムを直接促進することなどが報告されている。また、PKA 非依存性の経路として、Epac/GEF II を活性化し、その後小胞体のリアノジン受容体を介して細胞内  $Ca^{2+}$  濃度を上昇させたり、Rim2 や Piccolo などの分泌関連蛋白と結合してインスリン顆粒の分泌反応を促進するとされている。

これらのメカニズムはインスリン分泌促進薬のスルフォニル尿素薬などとは異なる機序であり、実際に臨床試験では、スルフォニル尿素薬でコントロール不良の 2 型糖尿病患者においてインスリン分泌を増加させて血糖コントロールを有意に改善させることが報告されており、2 型糖尿病治療における単独使用だけでなくスルフォニル尿素薬の 2 次無効例での効果も示されている。

2) インスリン遺伝子、インスリン分泌関連遺伝子の発現促進作用、インスリン合成促進作用

一過性にインスリン分泌を促進するだけでは持続的な血糖降下作用は期待できないが、インクレチンは  $\beta$  細胞においてインスリン遺伝子の発現を促進、インスリン合成を促進することによりインスリン分泌を維持する事が報告されている。それらのメカニズムについて、インスリンとインスリン分泌顆粒蛋白の mRNA に結合してそれを安定化させる PTB1 (poly pyrimidine tract binding protein) の PKA 依存性の活性化や、PKA 依存性の CREB (cAMP response element binding protein) 活性化、細胞内  $Ca^{2+}$  濃度上昇で誘導されるカルシニューリン / NFAT (nuclear factor of activated T-cells) の活性化、そして PI3-K を介して FoxO1 を抑制して PDX-1 の核内移行を促進させることなどが報告されている。

3)  $\beta$  細胞の増殖作用と保護作用

インクレチンは直接的に膵  $\beta$  細胞を増殖させる作用、そして抗アポトーシス作用による  $\beta$  細胞の保護作用が示されている。細胞増殖作用については、NFAT や PDX-1, MEK/ERK 系の活性化、Cyclin D1

や Cyclin A2 の誘導, mTOR の活性化,  $\beta$ -catenin 活性化による TCF7L2 の誘導などさまざまな転写因子を cAMP 依存性, 非依存性に活性化することが報告されている。細胞保護作用については, 主に PI3-K/PKB の経路において Bcl-2 などの抗アポトーシス蛋白誘導, FoxO1 抑制によるアポトーシス促進因子 Bax の抑制, PERK や ATF4 の誘導とともに ATF-6 を抑制することによって小胞体ストレスを現象させるなどして抗アポトーシス的に作用し, 細胞保護的に働くことが示されている。

生体内での  $\beta$  細胞増殖作用は, げっ歯類で主に GLP-1 アナログや DPP-IV 阻害薬の投与によって  $\beta$  細胞量が増加することが示されている。ヒトの  $\beta$  細胞の増殖に関しては, それを非侵襲的に知る術がないために明らかにされていないが, ヒトから単離された膵島に GLP-1 受容体作動薬の Extendin-4 を暴露すると PDX-1, CyclinD1, Ki67 などの発現が亢進することや, GLP-1 血中濃度が著明に上昇する胃切除の症例において膵島の過形成が生じる事が報告されている。

#### B. $\beta$ 細胞以外に対する作用

インクレチンの膵島への作用について,  $\beta$  細胞以外の細胞への作用も重要である。 $\delta$  細胞への作用について, GLP-1 はソマトスタチン分泌を促進するが, GIP は促進しない。 $\delta$  細胞には GLP-1 受容体が存在すると報告されており, 受容体を介して直接作用すると考えられている。

$\alpha$  細胞への作用について, GLP-1 と GIP はいずれも単離膵島では  $\alpha$  細胞からのグルカゴン分泌を促進する。しかしながら, 生体において外因性の GLP-1 はグルカゴン分泌を抑制する。 $\alpha$  細胞に GLP-1 受容体が存在するとの報告もあるが, はっきりしておらず, このグルカゴン分泌抑制作用については, ソマトスタチン分泌を介する作用と考えられている。

### Ⅲ. インクレチンの膵島以外への作用

GIP や GLP-1 は, それぞれ  $\beta$  細胞に発現している GIP 受容体, GLP-1 受容体に作用してインスリン分泌を促進するが, これらの受容体は  $\beta$  細胞以外にも発現しているために, これら膵外組織でもインクレチンは効果を発揮している。各組織における発現パターンは GIP 受容体と GLP-1 受容体では

異なっており, これが GIP と GLP-1 の生体での活性の違いにつながっている。

#### A. GIP の膵外作用

GIP 受容体は  $\beta$  細胞以外には胃から小腸までの消化管, 脂肪組織, 副腎皮質, 中枢神経系 (下垂体, 大脳皮質, 海馬, 嗅球など), 骨, 血管内皮細胞など様々な臓器に発現している。

##### 消化管への作用

消化管では胃酸分泌と胃運動抑制, 腸液分泌促進, ソマトスタチン分泌促進, ガストリンやペプシンの分泌抑制などが報告されているが, その作用はヒトでは極めて弱く薬理量で認めるのみである。ガストリンやペプシンの分泌抑制作用はソマトスタチン分泌促進によるものであると考えられている。

##### 脂肪組織への作用

*in vitro* において脂肪細胞を GIP で刺激すると, 脂肪細胞へのグルコースの取り込みが増加し, リポタンパクリパーゼ (LPL) が活性化される。その結果遊離脂肪酸が脂肪細胞へ取り込まれ, 脂肪の蓄積が進む。

また野生型マウスと GIP 受容体欠損マウスに高脂肪食を負荷すると, 野生型マウスは加齢に伴い通常食群に比べ高脂肪食負荷群で体重増加, 内臓脂肪蓄積を呈するのに対し, GIP 受容体欠損マウスでは通常食群と高脂肪食負荷群との間で差異を認めなかった。

他にも高脂肪食負荷マウスに GIP のアンタゴニストを投与すると投与されない群に比べ体重が減少するという報告もある。これらは高脂肪食負荷による過剰な GIP シグナルが脂肪細胞への脂肪の蓄積を促進させ, また GIP シグナルの減少や欠如が肥満を抑制することを示唆している。

##### 副腎皮質への作用

*in vitro* でラットの副腎皮質に GIP と負荷すると濃度依存的にげっ歯類にとって主要な糖質コルチコイドであるコルチコステロンの分泌と cAMP の放出を促進させる。これは ACTH には非依存的である。またプロテインキナーゼ A (PKA) を抑制することによりコルチコステロンの分泌は抑制される。一方でラットの腹腔内に GIP を投与すると用

量依存的にコルチコステロンを上昇させるが、アルドステロンは影響を受けない。これらのことからGIPはアデニル酸シクラーゼを活性化させ、細胞内cAMP濃度を上昇させることによりPKAを活性化させ糖質コルチコイドの分泌を調節していると考えられる。

また、食事依存性Cushing症候群という特殊なCushing症候群で副腎皮質のGIP受容体が過剰発現していたとの報告がある。このタイプのCushing症候群は片側の副腎腺腫や両側副腎過形成で生じ、一般的なCushing症候群と異なり食後の血漿コルチゾールの著明な上昇を示す。その際ACTHに変動はない。食事の内容としてはブドウ糖や脂質の摂取では血漿コルチゾールは上昇するが、たんぱく質の摂取では上昇しない。またブドウ糖の経静脈投与でも上昇しない。血漿GIP濃度は血漿コルチゾール濃度と有意に正相関を示す。当疾患の摘出副腎を用いた研究では腺腫部位とその周囲にGIP受容体が過剰発現していた。

これらの報告からGIPは糖質コルチコイドの調節に寄与している可能性が示唆されている。

#### 骨への作用

*in vitro*においてGIPを骨芽細胞に負荷すると骨芽細胞内のcAMP濃度が上昇し、骨芽細胞のアポトーシスが抑制される。またGIP受容体欠損マウスでは摂食後の血中カルシウム濃度の上昇を認め、骨の組織学的検討では骨形成パラメータの著明な低下と破骨細胞の増加により、骨粗しょう症に合致する所見を呈していたという報告がある。

このことからGIPは摂取した食物のなかに含まれるカルシウムを骨組織へ効率的に運搬する役割を担っていると考えられている。

#### 脳への作用

GIPの受容体は下垂体、大脳皮質、海馬、嗅球などに分布しているが、GIPの生理的な役割に関しては報告が少ない。下垂体に関してはGIPが先端巨大症患者の下垂体腺腫からの成長ホルモン分泌を刺激するという報告

や、卵巣切除ラットにGIPを心注すると性腺刺激ホルモンが低下するという報告がある。またマウスの海馬の歯状回でGIPはニューロン新生を調節しているという報告もあり、脳へのGIPの作用に関しては今後のさらなる研究報告が待たれる。

#### 血管内皮細胞への作用

GIPの経静脈投与によって犬の腸間膜動脈と門脈の血流は増加し、肝動脈と脾臓の血流は低下する。またラットにおいてもGIPは脾臓の血流を減少させたが、高血糖下ではラ氏島の血流を増加させる。最近の報告ではGIPは肝動脈の血管内皮細胞からエンドセリン1を分泌させ、門脈の血管内皮細胞からは一酸化窒素を生じさせることが分かった。GIPはこれらの作用により食事に伴う栄養の吸収と配分の効率化を担っている可能性が示唆されている。

#### その他の臓器への作用

肝臓や筋にはGIP受容体は認められていないがGIPは筋のグリコーゲン産生を亢進させ、ブドウ糖取り込み促進することが報告されている。また肝臓でのグリコーゲンの分解を抑制しインスリンクリアランスを低下させることによりインスリン濃度を保つ。

上記のとおり、GIPは脾臓においてはインスリンの分泌、脂肪組織では効率的な蓄積、骨へのカルシウムの移行、血管壁の収縮の調節による門脈への血流増加など、全身に作用しエネルギーの吸収と利用、蓄積や配分などを効率化させている印象がある。しかし、これらすべてがヒトに生理的な濃度で作用していると証明されているわけではない。これらの作用には薬理量でのみ認められるものや動物実験では認められているがヒトでは現時点では認められていないものなどもある。

#### B. GLP-1の脾外作用

GLP-1受容体は脾β細胞以外には胃から小腸までの消化管、中枢神経系（下垂体、脳幹）、末梢自律神経系、心臓、腎臓などに発現している。

#### 中枢神経系への作用

GLP-1とGLP-1受容体は視床下部と脳幹に発現している。ラットの脳室内にGLP-1を直接投与すると摂食が抑制され、GLP-1の

ンタゴニストである exendin (9-39) を併用することによりその効果が低減される。

GLP-1 の脳室内投与で視床下部室傍核の活動性が亢進しており、この部位は摂食の制御において重要な役割を果たしていることから、GLP-1 は視床下部室傍核への直接的な作用により摂食抑制を行っていることが推測される。また経静脈的に GLP-1 を投与しても同様の摂食抑制効果がえられる。下記に示すような末梢自律神経系からの情報伝達で視床下部に伝えられていると考えられているが、GLP-1 が血液脳関門を通過して直接視床下部に作用している可能性を示唆する報告もある。

#### 末梢自律神経系への作用

迷走神経下神経節には GLP-1 受容体が存在しており、またラットにおいては門脈への GLP-1 の投与により肝臓の求心性迷走神経の活動を促進させ、膵臓の遠心性迷走神経の活動を促進させることが報告されている。以前より小腸下部への食物の流入により GLP-1 が分泌され、それが胃・十二指腸の運動を抑制し、胃酸分泌を抑制することが報告されているが、ラットの求心性迷走神経を切断するとこの胃排泄の抑制作用が認められなくなる。つまりこれは GLP-1 の胃排泄抑制効果が迷走神経による調節を受けていることを示唆している。

また、げっ歯類に GLP-1 を腹腔内投与することにより生じる摂食抑制効果は横隔膜下迷走神経の切断により消失し、視床下部摂食中枢の活動性も低下する。このことから GLP-1 は迷走神経の刺激を介して視床下部に作用し摂食中枢を調節していることが考えられる。

#### 神経調節を介さない消化管への作用

摂食抑制作用も胃排泄抑制作用も神経による調節機構が想定されている。しかし胃にも GLP-1 受容体が発現しており、その直接作用についても検討が必要であるがいまだ不明な点が多い。

#### 心血管系への作用

心臓には GLP-1 受容体が存在し、ラットに GLP-1 を投与すると血圧、心拍数の増加を認める。拡張型心筋症を発症させたイヌに対し

GLP-1 を投与すると心筋のインスリン感受性とブドウ糖の取り込みを増加させ、それにより心拍出量の増加、左室拡張末期圧の低下、心拍数の低下を促し、左室機能を改善させるという報告から、GLP-1 の心血管保護作用についての検討が進められた。近年の報告では GLP-1 の脳室への投与で心拍数や血流量やブドウ糖取り込みの調節が起こることから、心血管保護作用は心臓への直接作用だけではなく、脳から迷走神経により伝達される神経刺激もその一端を担っている可能性がある。

ヒトにおいても急性心筋梗塞患者への GLP-1 の持続注入が左室機能と生命予後を改善させたという報告があり、その機序に関しては今後の報告が待たれる。

#### 血管内皮細胞への作用

2型糖尿病患者に GLP-1 の経静脈投与を行うと血流依存性血管拡張反応検査 (FMD) が改善する。これは血管内皮障害が改善したことを意味しており、血管内皮細胞への GLP-1 の作用が注目されるようになった。

また最近の報告では GLP-1 は lipopolysaccharide (LPS) による血管透過性の亢進作用を抑制するというものもあり、血管内皮細胞の保護、ひいては動脈硬化に抑制的に働く可能性が示唆されている。

#### その他の作用

その他の作用としては、腎での水・ナトリウムの排泄促進作用、神経細胞保護作用、筋・脂肪での糖の取り込み促進、肝での糖取り込み促進と糖新生抑制などがあげられる。

上記のとおり GLP-1 の作用は多岐にわたっており、その効果はさまざまな機序による食欲抑制作用以外は未だ不明な点が多い。しかし、心筋保護作用や神経細胞保護作用、血管内皮の保護作用などはアンチエイジングの観点から興味深い。

## IV. インクレチン関連薬

糖尿病、特に大多数を占める 2 型糖尿病の治療の基本は食事療法と運動療法であり、インスリン非依存の患者に対しては、生活習慣の改善に向けた患者教育が重要であることはいまでもない。それらの治療のよっても血糖コントロールが目標とするレベ

ルに達しなければ薬物療法を介することになる。今のところ、わが国の糖尿病の薬物療法では経口血糖降下薬とインスリン製剤が用いられている。近年、それらの種類が増え、患者の病態に応じた様々な処方が可能になってきているが、実際には現行の薬物療法によっても良好なコントロールを達成しうる患者の比率は高くない。現行の糖尿病薬物効果が満足すべきではない中で、新しい糖尿病治療薬として開発されたインクレチン製剤への期待が高まっている。インクレチンは血中グルコース依存性にインスリン分泌を促進するために低血糖発現のリスクがなく、また体重減少の効果も期待でき、従来の糖尿病薬物療法に取って代わる可能性も示唆されている。インクレチン製剤は、その生理的作用の違いから、インクレチンの中でも GLP-1 に関連した薬剤の開発が進められている。GLP-1 は分泌後速やかに DPP-IV による分解を受け失活するため、治療に利用するにはその半減期を伸ばす必要があり、GLP-1 の分解に関与する DPP-IV に結合し、その作用を阻害させ、内因性の GLP-1 濃度を上昇させるインクレチン・エンハンサーとも呼ばれる DPP-IV 阻害薬が開発されている。また一方で、インクレチン・ミメティックとも呼ばれる GLP-1 を直接または受容体に作用して薬理的に高濃度の GLP-1 を引き出す GLP-1 誘導体 / 受容体作動薬も同様に開発されている (Fig. 4)。

#### A. Dipeptidyl-peptidase-IV (DPP-IV) 阻害薬

DPP-IV 阻害薬は、分解されていない生物活性のある内因性 GLP-1 を増やすという、新たな治療選択肢を提供するものである。インクレチン・ミメティックとは対照的に DPP-IV 阻害薬は経口投与が可能である。また DPP-IV 阻害薬は、GIP, PACAP のほか、グルコース恒常性の調整に関わるその他のペプチドの分解も阻害する。したがってこれらのことから、糖尿病の治療に更なる望ましい効果をおよぼす可能性が考えられる。DPP-IV 阻害薬である Sitagliptin と Vildagliptin が、様々な国で承認されている DPP-IV 阻害薬であり、これ以外にもいくつかの DPP-IV 阻害薬が開発段階にある。Sitagliptin と Vildagliptin はどちらもプロリン特異性ペプチダーゼの中で DPP-IV に対して非常に優れた選択性をもつ。ヒトにおいては、1 日 1 回または 1 日 2 回用量を経口で反復投与した場合の薬物動態・薬

理効果特性と忍容性について多数の試験で評価が行われている。標準食の摂取後、活性型の内因性 GLP-1 の濃度は DPP-IV 阻害薬により 2 ~ 3 倍増大する。あらゆる投与量、さらに複数の臨床試験や前臨床試験を通じて、低血糖などの明らかな有害作用は今のところ観察・報告されておらず、また忍容性と安全性に関するデータも良好である。

DPP-IV 阻害薬によって、膵  $\beta$  細胞の量と機能の低下を抑制しさらには阻害して 2 型糖尿病の進行に有利な影響を及ぼすことができるか否かは、重要な論点となっている。このため、Sitagliptin と Vildagliptin の作用について動物モデルで大規模な研究が行われ、糖尿病マウスに DPP-IV 阻害薬を投与し長期観察を行ったところ、血糖パラメータと脂質パラメータに有意な用量依存性の低下が示された。DPP-IV 阻害薬によりインスリン陽性の膵  $\beta$  細胞数が増加し、糖尿病の複数の個体で  $\beta$  細胞と  $\alpha$  細胞の比率が正常に戻った。さらに、膵島のインスリン含有量の増加が観察され、また分離した膵島においてグルコース刺激によるインスリン分泌が改善されることが示された。これらの実験結果によれば、DPP-IV 阻害薬には、2 型糖尿病の進行を遅らせるか防止し、膵  $\beta$  細胞の量と機能を改善する効力があるように思われる。

Nauck らの臨床試験によると、Sitagliptin と Vildagliptin はその単独療法において、2 型糖尿病患者の空腹時と食後の双方の血糖コントロール、および膵  $\beta$  細胞の機能（食後のインスリン反応、C-ペプチド反応、HOMA- $\beta$ 、プロインスリン / インスリン比）を改善した。臨床試験では 52 週までの段階で、どちらもプラセボとの比較で HbA1c の有意な低下と、空腹時血糖値の低下を導き、食物耐性試験では、食事から 2 時間後の血糖値もまた有意な低下を示した。

また、Nauck, Goldstein らによると、メトフォルミン療法を実施中だが、治療目標に達していない 2 型糖尿病患者に対する追加療法としては、どちらの DPP-IV 阻害薬も、HbA1c、空腹時血糖値および食後 2 時間血糖値を低下させた。Sitagliptin を追加投与後の HbA1c の低下は、スルフォニル尿素薬の Glipizide をメトフォルミン療法に追加した後に観察された低下と酷似し、前述した膵  $\beta$  細胞機能に関するパラメータは改善された。DPP-IV 阻害薬の追

加投与は、概して忍容性に優れ、低血糖や有害事象の発生増加を認めなかった。さらに Gallwitz, Ristic によると、ピオグリタゾン単独療法への追加療法としての DPP-IV 阻害薬について臨床試験を行ったところ、この試験でも同様に DPP-IV 阻害薬との組み合わせ両方を受けた患者群では HbA1c の平均値が低下し、有意に高い割合の患者が HbA1c 値の目標値である 7% 未満を達成し、膵β細胞機能も改善された。また Sitagliptin と Vildagliptin は、有害事象数と低血糖の発生率の観点から忍容性に優れており、有害事象総数と低血糖症状の発生率は、DPP-IV 阻害薬群とプラセボ群との間で同等であった。DPP-IV 阻害薬の追加療法は体重変化を生じなかった。

また、Gallwitz らは末期腎不全などの腎機能障害のある 2 型糖尿病患者を対象とした同様の臨床試験も実施しており、Sitagliptin を腎不全の重症度に応じて用量を調節して投与したところ、概して忍容性に優れ、効果的であった。

以上述べてきたように、DPP-IV 阻害薬は、インクレチン・ミメティックが注射薬であるのに対し、経口投与薬であり内因性の GIP や生理的範囲で代謝調節にかかわっているその他のペプチドホルモン濃度を上昇させる。Sitagliptin と Vildagliptin は数々の臨床試験により優れた効果を有し、忍容性も高く安全であることが示されている。但し長期安全性については明らかになっていないが、今のところ免疫機能の著しい変化は現在のところ観察されていない。長期的な効果については臨床の現場で今後評価を行う必要があるが、その長期的効果および安全性が立証されれば、2 型糖尿病に対し非常に早い段階で使用され、進行の遅延を可能とすると思われる。

#### B. GLP-1 受容体作動薬／誘導体制剤

インクレチン・ミメティックと呼ばれる GLP-1 受容体作動薬および誘導体制剤は DPP-IV 阻害薬と比較して血中 GLP-1 濃度を著明に上げることにより優れたインスリン反応を得ることができ、血糖コントロールに優れ、体重減少作用を認め、しかも副作用は同程度である事が示されている。GLP-1 受容体作動薬および誘導体制剤は既に 10 種類以上存在し、投与経路は皮下注射である。

1992 年に John Eng 教授がアメリカオオトカゲの唾液から、ヒト GLP-1 のアミノ酸配列と 50% 以上の相同性を有するペプチドである Exendin-4 を発

見し、その後の研究により、Exendin-4 は哺乳類の GLP-1 受容体に対する強力な作動薬であることが確認され、それを人工的に合成、化合して作られたものが GLP-1 受容体作動薬の Exenatide である。Exenatide は GLP-1 受容体に結合して GLP-1 活性を発揮し、かつ DPP-IV 抵抗性を示して、半減期は皮下注射で 1.6 ~ 2.4 時間と長く、生体での効果は 5 ~ 7 時間持続する。Exenatide は 2005 年に米国で認可され、1 日 2 回の皮下注射を要する。欧米において様々な経口薬で加療されていた 2 型糖尿病患者に対し、Exenatide 追加投与と他薬剤による比較検討がなされ（対プラセボ群、インスリングルルギン投与群、混合型インスリン 30Mix 投与群など）、HbA1c、空腹時血糖値、食後血糖値などの改善のほか、体重減少作用も認め、糖尿病治療薬としての有用性が確認されている。

わが国でも門脇らにより、経口糖尿病薬で血糖コントロールが不良な 2 型糖尿病患者に対し、スルフォニル尿素薬以外の経口薬を中止した後、Exenatide を追加する（0, 2.5, 5, 10 $\mu$ g を 2 回 / 日・朝夕食前 15 分皮下注を 12 週）という第 2 相試験の成績が報告されている。Exenatide 投与群では用量依存的に、HbA1c をそれぞれ前値から 0.9%, 1.2%, 1.4% 改善し、空腹時血糖値も 18.6mg/dl, 25.0mg/dl, 28.9mg/dl 低下させて血糖コントロールを改善している。体重変化に関しては、もともと BMI: 25.0kg/m<sup>2</sup> 前後とほとんど肥満を認めない 2 型糖尿病患者が対象であり、欧米での成績と異なり 10 $\mu$ g 2 回投与群でのみ 1.2kg 低下した程度で 2.5, 5  $\mu$ g 2 回 / 日投与群では不変であった。

また最近では、Sheffield らによりインスリンにて加療中の 2 型糖尿病における Exenatide 長期併用症例についての検討も行われている。スルフォニル尿素薬を含む経口薬にインスリンを併用しても血糖コントロールの不十分な 2 型糖尿病患者に Exenatide を追加投与した場合、食前インスリン注射量は減少し（45% の患者で食前インスリン注射が不要）、59% でスルフォニル尿素薬が中止されたにも関わらず HbA1c は 0.87% 改善している。また、Exenatide 追加投与群では -5.2kg の体重減少と脂質代謝の改善も認められた。以上の結果より、血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病でインスリン注射の導入を余儀なくされた患者において、インスリン

量の減少～離脱または注射回数の減少やスルフォニル尿素薬の減少～中止が期待できることを示している。

さらに、Klonoffらは肥満を伴う2型糖尿病患者(BMI:  $34 \pm 5 \text{ kg/m}^2$ )に対してExenatideを3～3.5年にわたり投与した臨床成績を示しているが、それによるとHbA1cの改善( $-1.0 \pm 0.1\%$ )と体重減少作用( $-5.3 \pm 0.4 \text{ kg}$ )が維持されるだけでなく、脂肪肝に関連した肝機能の改善や脂質代謝の改善、血圧低下も認められることより、心血管イベントのリスクを低下させる可能性があることも示している。

GLP-1誘導体制剤であるLiraglutideは、GLP-1の26番目のアミノ酸リジンにミリスチン酸を付加し、34番目のアミノ酸リジンをアルギニンに置換した構造を有し、自身が凝集しやすくて血中に移行しにくく、かつ組織液や血中でアルブミンと結合する。その結果、血中半減期は11～13時間に延長して、1日1回の皮下注射により血中濃度を維持できる。海外においては第3相の治験プログラムとしてLEAD (Liraglutide Effect and Action Diabetes)が展開されており、2007年までに6種類の治験であるLEAD1～6が終了している。最近報告されたLEAD3において、血糖コントロール不良(平均HbA1c: 8.2%, 平均罹病歴: 5～6年)の食事および運動療法のみと経口糖尿病薬単剤の2型糖尿病患者におけるLiraglutide 1.2mg, 1.8mg/日の1日1回皮下注射群とスルフォニル尿素薬であるGlimpiride 8mg投与群の比較検討がなされている。その結果、Liraglutide 1.2mg群, 1.8mg群とGlimpiride 8mg群はHbA1cをそれぞれ0.84%, 1.14%, 0.51%低下させ、Liraglutide群の方がGlimpiride群に比して有意に血糖コントロールを改善し、かつ、Liraglutide 1.8mg群の方が1.2mg群より改善度が強かった。また、Liraglutide群では1.2mg群, 1.8mg群とも体重減少がみられたのに対し、Glimpiride群では体重が増加しており、Liraglutide群ではインスリン抵抗性の指標であるHOMA-IRも改善している。以上の成績は、比較的早期または病歴の比較的短い2型糖尿病患者に対するLiraglutide単独皮下注射療法の有用性と安全性を示している。

わが国においても、清野らにより2型糖尿病患者(HbA1c:  $8.3 \pm 0.9\%$ , 罹病歴:  $7.6 \pm 5.5$ 年)に大

して第2相の治験成績が報告されているが、経口糖尿病薬を1剤ないし服用していない2型糖尿病患者をLiraglutide投与群(0.1, 0.3, 0.6, 0.9mg/日)およびプラセボ群に分けて比較検討がなされている。その結果は、欧米と同様に用量依存性な血糖改善作用を認めるが、欧米の成績に比較してその効果は強く、日本人に対してはより少ない用量からの処方が必要である事を示唆させる。一方で欧米とは異なり体重減少作用はほとんど認められていなかったが、欧米での成績は対象患者が肥満を伴う症例であるのに対し、本治験の対象患者はBMI  $23.9 \pm 2.9 \text{ kg/m}^2$ であり明らかな体重減少作用を発揮しなかった可能性が考えられる。

以上、GLP-1受容体作動薬および誘導体制剤について紹介してきたが、GLP-1受容体は膵β細胞だけでなく膵α細胞、膵δ細胞、肺、心臓、腎臓、胃、下垂体、視床下部や脳幹の特定領域、迷走神経の節神経節ニューロンなど様々な細胞および臓器に発現しており、投与にあたってはその薬理作用を念頭に置く必要がある。長期使用における安全性については今後の臨床での更なる評価が必要とされるが、現在のところ明らかな重篤な因果関係を有する副作用は報告されていない。一般的には、投与開始早期に軽度～中等度の悪心が認められ、これによる投与中止率が約5%程度存在するものの、用量依存性な面があり少量からの投与で避けられる場合が多い。また、GLP-1のインスリン分泌促進作用はグルコース濃度依存性であり、単独投与では低血糖に至る可能性は非常に低いが、経口糖尿病薬、特にスルフォニル尿素薬との併用では低血糖に注意を要する。

2型糖尿病の治療において、GLP-1受容体作動薬および誘導体制剤であるExenatide, Liraglutideは簡便な投与により効果的な血糖コントロールを可能としながらも、体重増加のリスクが低く、低血糖という副作用も少ないという大きなニーズに答える薬剤であり、膵β細胞にも様々な良好な作用をもたらしている。このことは、GLP-1受容体作動薬および誘導体制剤にはDPP-IV阻害薬と同様に、これまで不可避であった2型糖尿病の進行を阻止できる可能性を示唆している。

おわりに

以上インクレチンの基礎、臨床およびインクレチ

ン関連薬について概説した。インクレチンはインスリン分泌促進作用や、 $\beta$ 細胞数を増加させるなどの膵作用だけでなく、前述した様々な膵外作用も発揮する事が分かってきており、今後の基礎および臨床を含めた研究の動向が非常に楽しみである。また、インクレチン関連薬は2型糖尿病に対する、従来の糖尿病治療薬とは異なった新しい作用機序に基づき、従来の問題点に対応できる新しい糖尿病治療薬であり、その安全性に関しても十分な治験が本邦を含めた各国で進められてきており、唯一の問題点である長期安全性についても直に明らかになるであろうと予想される。インクレチンが現在世界各国で増加しつつある糖尿病に対する合併症進展予防および生命予後の改善の光明となる事を期待したい。

#### 文 献

- 1) Kim W and Egan JM: The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev* **60** : 470-512, 2008.
- 2) Drucker DJ: The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J Clin Invest* **117** : 24-32, 2007.
- 3) Baggio LL and Drucker DJ: Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* **132** : 2131-2157, 2007.
- 4) 清野 裕: インクレチンの概念と研究の歴史. *糖尿病* **52** : 415-417, 2009.
- 5) Creutzfeldt W: The (pre-) history of the incretin concept. *Regul Pept* **128** : 87-91, 2005.
- 6) Holst JJ: The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* **87** : 1409-1439, 2007.
- 7) 特集: インクレチンの基礎と臨床. *Prog Med* **28** : 1865-1922, 2008.
- 8) 山田祐一郎: インクレチンの基礎と臨床. *Diabetes Fronti* **18** : 632-635, 2007.
- 9) 豊田健太郎, 稲垣暢也: インクレチンの膵島への作用: *糖尿病* **52** : 419-421, 2009.
- 10) 山田祐一郎: インクレチンの膵外作用. *糖尿病* **52** : 423-425, 2009.
- 11) Gallwitz B: DPP IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Fronti* **18** : 636-642, 2007.
- 12) 大杉 満, 門脇 孝: DPP-IV阻害薬による糖尿病治療. *糖尿病* **52** : 433-435, 2009.
- 13) Gallwitz B: Sitagliptin: Profile of a novel DPP-IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Today (Barc)* **43** : 13-25, 2007.
- 14) Nauck MA, Meininger G, Sheng D, *et al*: Efficacy and Safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* **9** : 194-205, 2007.
- 15) Wyshan CH: Exenatide therapy: an incretin mimetic therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Fronti* **18** : 643-652, 2007.
- 16) Toft AD: Liraglutide: the once-daily human GLP-1 analogue for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Fronti* **18** : 653-663, 2007.
- 17) Kadowaki T, Namba M, Yamamura A, *et al*: Exenatide exhibits dose-dependent effects on glycemic control over 12 weeks in Japanese patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Endocr J* **56** : 415-424, 2009.
- 18) Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, *et al*: Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic Biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* **24** : 275-286, 2008.
- 19) 宮川潤一郎, 美内雅之, 難波光義: GLP-1 受動体作動薬による糖尿病治療. *糖尿病* **52** : 427-431, 2009.
- 20) 岩本安彦: インクレチンの臨床応用への期待. *Diabetes Fronti* **18** : 664-669, 2007.