

での限度量は750mgに設定されているが、高用量も検討されている。BGとTZDの主な薬理作用として、末梢での糖取り込みの亢進と肝の糖新生の抑制があるが、BGは糖新生の抑制が優れている。2型糖尿病では空腹時のみならず、食後においてもグルカゴン作用が亢進しているため、肝の糖放出は食後の血糖管理においても重要な治療ターゲットである。一方、TZDはピオグリタゾンが使用され、筋などの末梢組織での作用はBGよりも優位である。基本的に食事療法と運動療法による効果が不十分な場合に両剤は使用される。TZDはHOMA-Rが4以上、HOMA- β 40%以上で、代償性のインスリン分泌能を保持する欧米型で有効であり、一方のBGは幅広いHOMA-R、 β 値で有効であり、日本人型のインスリン分泌能の低い軽度抵抗性に適している(図1)¹⁾。BGには食欲の抑制効果があるので、体重増をきたさない長所があるが、副作用として消化器症状(悪心、下痢など)を生じる場合がある。一方、TZDは体重が増える症例が少なくないので、食欲亢進の観点から食事指導を厳重に実施することが大事である。ま

た、女性では浮腫が生じることが少なくなく、水とNa貯留に関しては慎重になるべきである。肥満でインスリン抵抗性の強い欧米人ではBGが第一選択とされているが、日本人で通常見られる軽度の抵抗性でも有効であることから、われわれはBGを第一選択としている。臨床現場では、高血糖やインスリン使用によってHOMA-Rを算定することが困難な場合が少なくない。したがって、BG投与を先行させ、抵抗性の改善が十分でない場合に少量のTZD(7.5~15mg程度)を追加している。さらに第3世代の隣外作用を有したSU剤の少量(グリメピリド0.5mg)投与も肥満が認められない患者にはインスリン抵抗性解除を期する選択肢の一つである。

しかし、血糖降下薬はしばしば有害事象を引き起こし、投与中止など継続治療困難となる場合がある。すなわち、BG系薬による消化器症状や乳酸アシドーシス、TZDによる体重増加や浮腫、心不全、骨折、SU薬およびインスリンによる体重増加、低血糖などである。そのため、より有害事象の少ない新しい糖尿病治療薬が望まれていたが、近年

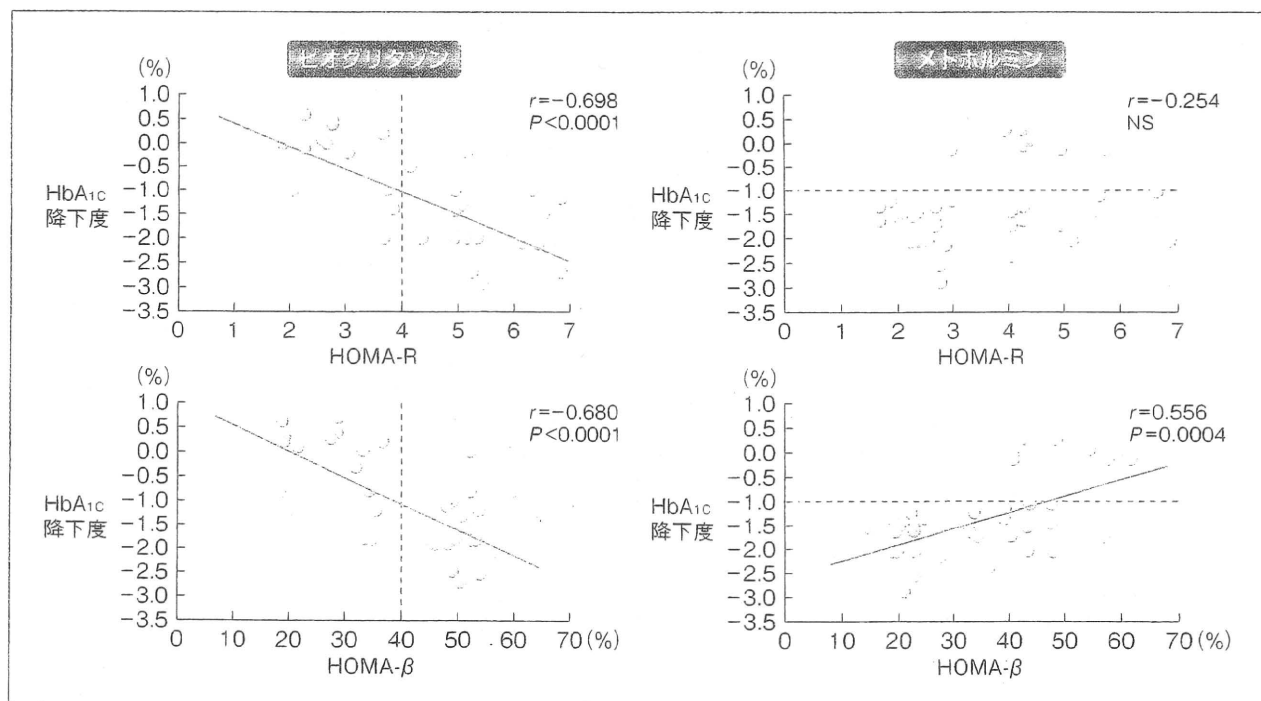


図1 日本人におけるビグアナイド系薬とチアゾリジン誘導体の適応

(文献1)より改変)

その願いを叶え得る新しい薬剤が臨床の場に登場した。それがGLP-1作用を高めるGLP-1関連製剤であるDPP-4阻害薬とGLP-1アナログであり、

現在臨床展開されているのはそれぞれシタグリプチンとビルダグリプチン、エクセナチドとリラグルチドである。

II GLP-1作用と改善薬

血糖値を低下させるGLP-1作用には、インスリン分泌促進やグルカゴン分泌抑制など膵島機能(α , β 細胞とも)の改善と、体重減少を通しての間接あるいは直接のインスリン作用(インスリン抵抗性)の改善の両方が含まれる^{2, 3)}。さらに糖尿病モデルラットでの研究では、ビルダグリプチンとシタグリプチンは膵島を増加させ、膵島細胞の構造を正常化し、 β 細胞量の増加により、膵島機能を改善させることも明らかとなった。しかしながら、ヒトにおいては、DPP-4阻害薬による β 細胞量増加効果がまだ証明されていない。1型糖尿病や膵性糖尿病のように、内因性インスリン分泌が完全に枯渇している患者に対する移植医療の手段としては、膵臓移植のほかに膵島移植がある。しかし、膵島移植5年後にインスリン離脱率は10%前後に低下してしまうため、膵島障害や膵島量減少を抑制し、予後を改善することが求められている。GLP-1には β 細胞保護・増殖作用の可能性があるため、膵島移植への応用が期待されている。膵島移植後インスリン離脱したものの、再度インスリンが必要になった11症例に対し、5 μ gのGLP-1アナログ(エクセナチド)を一日2回1ヵ月投与に続き10 μ g一日2回投与を2ヵ月行ったところ、75%の症例で再びインスリン離脱が可能になったと報告されている⁴⁾。しかし、一方GLP-1アナログ(エクセナチド)を1型糖尿病患者に1年間投与した研究では、改善傾向にあったインスリン分泌能は投与中止1ヵ月後にプラセボ群と同じレベルにまで戻ってしまったという報告もあり、今後長期的効果を検証する必要がある⁵⁾。

また、一方、インスリン抵抗性に対する効果と

して、GLP-1アナログは血中GLP-1濃度が高いためと考えられる視床下部での食欲抑制や迷走神経を介する胃の排泄運動抑制作用による体重減少効果が強く、この体重減少効果はインスリン抵抗性改善に間接的につながる。門脈GLP-1は個体レベルの検討で直接効果に加え門脈系の内臓神経(迷走神経)を介した協調作用で⁶⁾、肝臓でのグルコース取り込みやグリコーゲン合成を促進する。さらに、不活化GLP-1を点滴静注してもインスリン濃度は変わらず、肝の糖新生が50%以上抑制されるという報告もある。末梢血中グルコース濃度を上昇させない程度のブドウ糖胃内注入による成績で、腸管糖センサーを介した筋肉における糖の取り込み増加やグリコーゲン合成亢進などインスリン抵抗性の改善に中枢GLP-1が関与していることが知られている⁷⁾。高血糖状態では次の絶食状態に備え、中枢GLP-1は筋での糖利用を抑え、インスリン分泌促進とともに肝グリコーゲン合成促進に向けていることも報告されている⁸⁾。なお、中枢GLP-1には中枢で産生されたGLP-1と血液脳関門を通過して視床下部に到達したGLP-1が想定される。合成GLP-1やエクセナチドのような分子量の小さいペプチドはともかく、リラグルチドなど分子量の大きなものが血液脳関門を通過できるかどうかの評価も中枢GLP-1を考えるうえで今後の課題である。さらにエクセナチドが脂肪細胞においてアディポネクチンの発現を高めインスリン抵抗性を軽減するなどの報告もある(図2)⁹⁾。

UKPDSが発表されたあと、2型糖尿病の究極的な欠陥である絶対的 β 細胞機能低下をターゲットとした治療法に大きな注目が集まり、できるだ

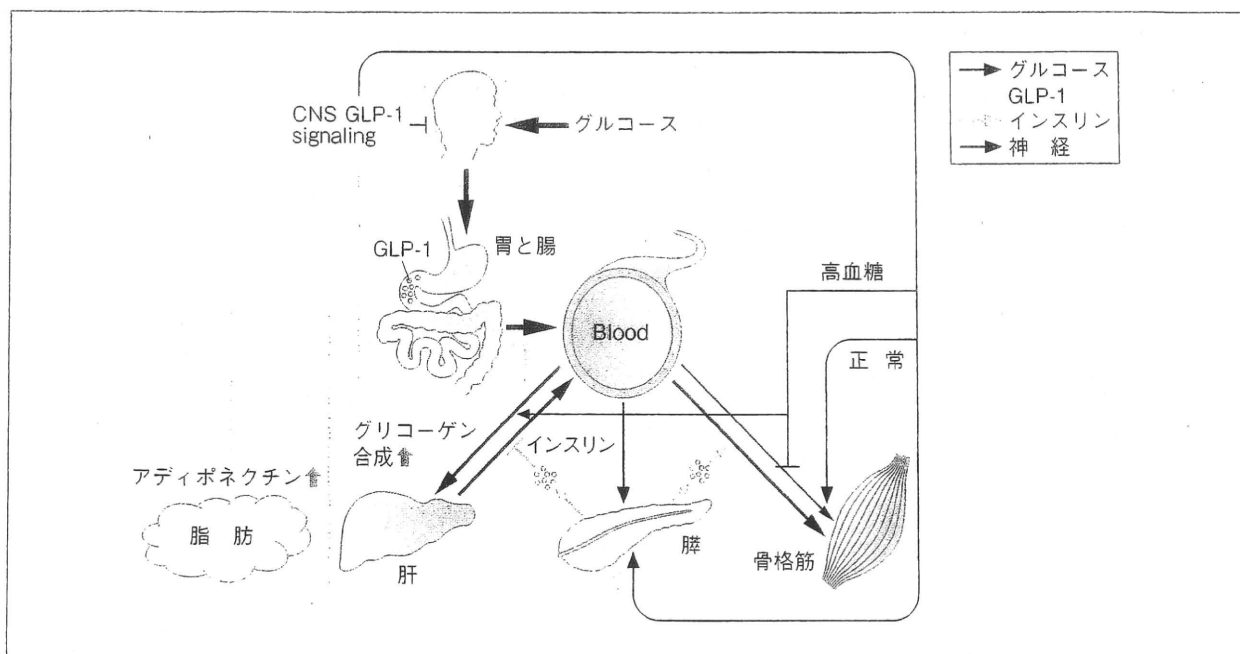


図2 中枢ならびに末梢GLP-1シグナルを介したインスリン抵抗性調節機構

(文献8)より改変)

け早期介入によるβ細胞保護療法が現在望まれている¹⁰⁾。β細胞保護効果やインスリン抵抗性改善効果などはDPP-4阻害薬よりGLP-1アナログでより大きいと考えられている。GLP-1関連製剤の

多面的な効果は、いまだはっきりと全容が確立されていないながらも、たとえば心血管に直接作用する血糖降下薬として糖尿病治療における新次元を開く可能性があるのである¹¹⁾。

III GLP-1 関連製剤の現状

ADA/EASDによる2009年の2型糖尿病治療のアルゴリズムでは、確証の不十分な治療法として、ライフスタイル介入+メトホルミンに加える薬剤の選択肢として、ピオグリタゾンとともにGLP-1アゴニストが示されている。低血糖をとくに回避すべき職業などで、体重減少が必須でHbA_{1c}<8.0%の場合に考慮されるとされている。ただし臨床応用が十分でなく、安全性の確証を得るには至っていないとただし書きされている。今後明確な推奨が得られるためには、①血糖コントロールの継続性の十分な臨床データ、②体重減少効果の継続性と程度のデータ、③心血管イベントにおける十分なサイズの臨床トライアルデータ、④重大な副作用をプロスペクティブに観察する長期の安全性トライアルデータなどが必要と考えられる¹²⁾。

エクセナチドは39アミノ酸からなり、ヒトGLP-1とアミノ酸配列で53%の相同性を有している。N端から2番目のアミノ酸がグリシンであるためDPP-4には抵抗性であるが、投与されるとタンパク分解を受けた後、大部分腎糸球体から排泄される。腹部、大腿部、腕など、注射部位の差異による暴露量の違いは見られていない。ヒトにおいて、エクセナチドの平均半減期は2.4時間である。エクセナチドは生体内で約5~7時間効果が持続し、投与10時間後まで検出される。しかしこの半減期の短さがリラグルチドと比べて効果の弱い原因と考えられている。開発における検討では、エクセナチドは年齢、性別、肥満の有無、人種によって薬物代謝や排泄に差は見られないが、軽度~中等度の腎機能障害(クレアチニンクリアラ

ンス30~80mL/分)でクリアランスがやや低下する。透析必要な高度腎機能障害の場合では、平均エクセナチドクリアランスは健常人の約1/10に低下するため注意が必要である。

エクセナチドは、一日2回の皮下注射が必要であるが、エクセナチドLAR (long acting release) は徐放化されたポリマー製剤のため、1週間に1回皮下注射すればよい。メトホルミンあるいは食事療法を行っている2型糖尿病患者104人(平均HbA_{1c} 8.5%)を対象とした、無作為二重盲検試験において、エクセナチドLAR 2mgを投与した群では、プラセボ群と比較してHbA_{1c} 2.1%の低下と3.8kgの体重減少が見られた。また、エクセナチド10 μ gの一日2回投与群とエクセナチドLAR 2.0mgの週1回投与群を比較した試験でも、同等の効果を認めている。週1回の皮下注射が可能となったことで、忍容性はかなり高くなると考えられる。

一方、リラグルチドは、活性型GLP-1 (7-37)の34位のリジンをアルギニンに置換し、 γ グルタミン酸をスペーサーとしてC-16脂肪酸であるパルミトイル酸を付加してある。これによりアルブミンと結合しやすく、DPP-4による分解を受けにくくなり、リラグルチドの最高血中濃度時間は9~12時間、血中半減期13時間となり、血中GLP-1高濃度の長時間維持が可能となっている。リラグルチドは投与4日で定常状態に達し、一日1回の皮下投与で24時間作用を維持することが可能である。皮下注射部位(腹部、上腕、大腿部)による薬物動態の差や、また2型糖尿病患者において、年齢や性別による薬物動態の差は見られていない。尿中および糞便中にはほとんど排泄されず、体内で完全に処理されるため、腎不全患者においても用量調節は不要とされている。

日本人の2型糖尿病患者40人に対して、エクセナチドを10日間投与した成績が報告されている¹³⁾。治療内容は、食事および運動療法のみ、あるいは経口血糖降下薬で治療中の群にエクセナチド2.5 μ g、

5 μ g、10 μ g、15 μ gとプラセボを投与する。エクセナチドは10 μ gまで用量依存的に血糖を降下させた。一方、インスリン値は2.5 μ gではプラセボに比べて食後のインスリン分泌は増加したが、高用量では膝外作用のため血糖上昇が抑えられたため、逆に食後のインスリン分泌は抑制されていた。グルカゴンに関しては用量依存的に分泌は抑制されていた。この点ではインスリン分泌促進にて血糖降下をはかるDPP-4阻害薬よりインスリン分泌予備能の低い日本人にとっては有利ともいえる。

欧米での2型糖尿病におけるリラグルチドの単独効果を評価したLEAD3では、グリメピリドを対照に52週の観察が行われた。リラグルチド群で用量依存性の血糖降下を示し、しかも低下率は対照群より優れていた。グリメピリド群では体重増加を見たが、リラグルチド群では減少した。これによりリラグルチドは初期治療薬として安全かつ有効であり、グリメピリドより優れた血糖降下、体重減少、さらに血圧低下効果をもつことが明らかになった¹⁴⁾。

また、日本人での臨床第3相試験では、SU薬のグリベンクラミドを対照としてリラグルチド単独療法の効果が確認された。4週間のwashoutの後、2群に無作為に割り付け24週間観察した。両群の24週後のHbA_{1c}はベースラインより-1.88%、-1.38%でありその差はリラグルチドによる低下が大きく有意であった。低血糖の発症頻度はリラグルチド群で0.8回/人/年に対し、グリベンクラミドで5.5回/人/年であった。体重変化はリラグルチド群で0.92kg減少であったが、グリベンクラミド群では0.99kg増加であった。また、リラグルチド群ではFFAと心血管危険マーカーであるBNPとhsCRPの有意な低下をグリベンクラミド群と比して認めた。以上より、日本人2型糖尿病治療においてリラグルチドはグリベンクラミドより血糖改善効果が強く、低血糖の発症頻度も少なく、さらに体重抑制効果や脂質、心機能改善効

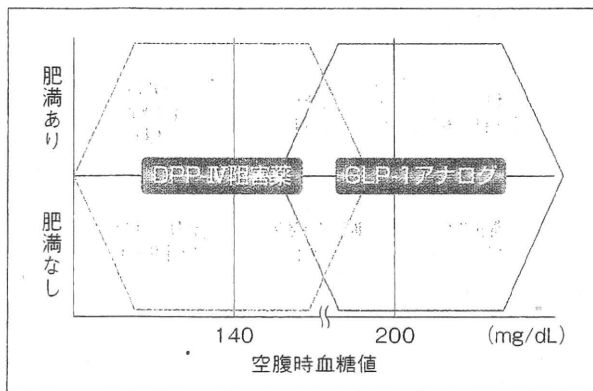


図3 糖尿病薬開始時におけるインクレチン関連製剤のポジショニング

果も期待できることが明らかになった¹⁵⁾。最近、basal supported oral therapy (BOT)療法が注目されているが、インスリンでは低血糖のリスクを伴うので、インスリン導入を考える時点で低血糖のリスクが少ないGLP-1アナログをBOTにかわるものとして使える可能性も興味深い。

一方、DPP-4阻害薬は、メトホルミンの適応外あるいは有害事象で内服できない患者においては第一選択薬としての使用が考えられる。また、最初からDPP-4阻害薬とメトホルミンを併用して開始する方法も考えられる。いくつかの研究では、メトホルミンにDPP-4阻害薬を加えた場合の協調的効果の根拠が示されDPP-4阻害薬とメトホルミン併用の高い有効性が報告されているからである¹⁶⁾。メトホルミン自体が、GLP-1の分泌を刺激あるいはDPP-4の活性を抑制することでGLP-1濃度を増加させており、DPP-4阻害薬と併用することでさらなる活性型GLP-1の濃度上昇がもたらされると

されている。また、食事療法不良群や心機能異常のある女性などチアゾリジンの適応外症例に関しても第一選択薬としての役割を担うし、また、追加薬としては、SU薬あるいはTZDの単剤治療で血糖コントロール不十分な患者における併用薬として、体重増加によるインスリン抵抗性増大の副作用軽減のための重要な位置を占め得る。また、現在適応に入っていないが、 α -GIとの併用はインスリン分泌節約の可能性を含め、きわめて理にかなっている治療法と考えられる。 α -GIの薬効メカニズムは近位小腸での炭水化物の吸収を遠位小腸にすることであるから、実際L細胞での吸収量を増加させて、GLP-1をより多く分泌させることにつながる。実際 α -GI服用によるGLP-1の濃度上昇も実際報告されており¹⁷⁾、DPP-4阻害薬と α -GIの併用はGLP-1分泌増加と分解抑制の相加効果を呈することは明らかであり、今後の臨床検討が待たれる。しかし、DPP-4阻害薬の投与成績から抵抗性改善につながる体重減少の報告がないのは、やはりGLP-1の体重減少効果作用が、同時に活性化されるGIPなどの体重増加作用により相殺されるためであろう。いずれにせよDPP-4阻害薬はグルカゴン抑制作用はあるものの、インスリン分泌促進効果が前面に出るため、インスリン抵抗性改善薬としては、患者が注射薬に抵抗感がなければ胼外効果の強いGLP-1アナログを胼 β 細胞保護効果を含めて最初から投与することも考えられる(図3)。

IV 忍容性と展望

現在までの臨床トライアルの豊富なデータから、DPP-4阻害薬は非常に忍容性が高く、安全であるといえる。プラセボと比較しても重大な副作用は少なく、副作用によるスタディからの離脱率は低い。これまでに上気道炎、鼻咽頭炎、頭痛が報告されているが、直接の関連性についてははっきりし

ていない。しかしながら、ほかのDPP阻害作用、腫瘍、凝固線溶系、免疫、浮腫などへの影響、長期投与あるいはまれな頻度の重大な副作用については、今後の観察が必要である。一方、GLP-1アナログはエクセナチド、リラグルチドどちらの製剤も悪心の報告が多いが、主に服薬開始時点のものであ

り継続投与で改善された。また、エクセナチドでは異種タンパクのせい抗体形成率が40～50%ときわめて高いが、リラグルチドではわずか数%であった。また、マウスラットを用いた実験ではカルシトニン過剰分泌が認められ、C細胞過形成やまれに腺腫、腫瘍が生じたがヒトにおいてはGLP-1受容体の発現レベルがきわめて低く、カルシトニンレベルには変化など認められなかった。しかし、GLP-1アナログの膵β細胞増殖効果やその腫瘍誘導性等、今後の注意深い様子観察は必要である。

以上より、GLP-1関連製剤はインスリン分泌促

進やグルカゴン分泌抑制など膵島機能(α, β細胞とも)の改善と、体重減少を通しての間接あるいはGLP-1直接のインスリン抵抗性の改善により血糖降下作用を示す。さらに、血糖降下による間接効果とGLP-1直接効果により心血管リスクも低減する。すでに単独療法、メトホルミン、TZD、SU薬、インスリンとの併用でも血糖コントロール改善効果は証明されており、低血糖の少なさ、体重増加の抑制なども追認されていることから、今後の日本人の2型糖尿病の治療を大きく変革する可能性のある薬剤であることは疑いない。



参考文献

- 1) Nagasaka S, Aiso Y, Yoshizawa K, et al: Comparison of pioglitazone and metformin efficacy using homeostasis model assessment. *Diabet Med.* 21: 136-141, 2004.
- 2) Drucker DJ: The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 3: 153-165, 2006.
- 3) Drucker DJ, Nauck MA: The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 368: 1696-1705, 2006.
- 4) Ghofaili KA, Fung M, Ao Z, et al: effect of exenatide on beta cell function after islet transplantation in type 1 diabetes. *Transplantation.* 83: 24-28, 2007.
- 5) Rother KI, Spain LM, Wesley RA, et al: Effects of exenatide alone and in combination with daclizumab on beta-cell function in long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 32: 2251-2257, 2009.
- 6) Burcelin R, Da Costa A, Drucker D, et al: Glucose competence of the hepatoportal vein sensor requires the presence of an activated glucagon-like peptide-1 receptor. *Diabetes.* 50: 1720-1728, 2001.
- 7) Knauf C, Cani PD, Kim DH, et al: Role of central nervous system glucagon-like Peptide-1 receptors in enteric glucose sensing. *Diabetes.* 57: 2603-2612, 2008.
- 8) D'Alessio DA, Sandoval DA, Seeley RJ: New ways in which GLP-1 can regulate glucose homeostasis. *J Clin Invest.* 115: 3406-3408, 2005.
- 9) Kim Chung le T, Hosaka T, Yoshida M, et al: Exendin-4, a GLP-1 receptor agonist, directly induces adiponectin expression through protein kinase A pathway and prevents inflammatory adipokine expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 390: 613-618, 2009.
- 10) Hollman RR, Paul SK, Bethel A, et al: 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 359: 1577-1589, 2008.
- 11) Kothny W, Gimpelewicz CR, Byiers S, et al: Cardiovascular safety profile of vildagliptin, a new DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 51 (Suppl 1): S367, 2008.
- 12) Nauck MA, Vilsbøll T, Gallwitz B, et al: Incretin-based therapies: viewpoints on the way to consensus. *Diabetes Care.* 32 (Suppl 2): S223-231, 2009.
- 13) Kothare PA, Linnebjerg H, Isaka Y, et al: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability, and safety of exenatide in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol.* 48: 1389-1399, 2008.
- 14) Garber A, Henry R, Ratner R, et al: Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet.* 373: 473-481, 2009.
- 15) Seino Y, Rasmussen MF, Nishida T, et al: Efficacy and safety of the once-day human GLP-1 analogue, liraglutide vs glibenclamide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 26: 1013-1022, 2010.
- 16) Mannucci E, Tesi F, Bardini G, et al: Effects of metformin on glucagon-like peptide-1 levels in obese patients with and without Type 2 diabetes. *Diabetes Nutr Metab.* 17: 336-342, 2004.
- 17) Narita T, Katsuura Y, Sato T, et al: Miglitol induces prolonged and enhanced glucagon-like peptide-1 and reduced gastric inhibitory polypeptide responses after ingestion of a mixed meal in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* 26: 187-188, 2009.

単一遺伝子病タイプの糖尿病遺伝子

Diabetogenic genes of monogenic form of diabetes



山縣和也

Kazuya YAMAGATA

熊本大学大学院生命科学研究部(医学系)病態生化学分野

◎一般の糖尿病の発症には複数の遺伝因子が関与しているが、一部の糖尿病は単一の遺伝子異常により発症する。そのような糖尿病の代表が、若年発症成人型糖尿病(MODY)である。MODYは常染色体優性遺伝形式をとり、現在までに6種類の原因遺伝子が同定されている。6種類の原因遺伝子のうち5種類は転写因子をコードしており、MODYは転写因子病と考えることができる。



Key word 若年発症成人型糖尿病(MODY), HNF-1 α , HNF-1 β , HNF-4 α

一般の糖尿病は多数の遺伝因子と環境因子の相互作用により発症する。しかし、糖尿病の成因は多様であり、一部の糖尿病は単一の遺伝子異常により発症する。単一遺伝子の異常により糖尿病を発症することが知られているものとしては、インスリン遺伝子、ミトコンドリア遺伝子、MODY遺伝子などが知られている。

MODY (maturity-onset diabetes of the young) とは Tattersall および Fajans により提唱された糖尿病であり、常染色体優性遺伝形式をとる若年発症成人型糖尿病である。人種差もあるが、全糖尿病の数%はこの範疇に入ると考えられている。現在までに6種類のMODY原因遺伝子が同定されているが、著者らは膵 β 細胞に発現している転写因子 hepatocyte nuclear factor (HNF) ファミリー転写因子の遺伝子異常で MODY1,3,5 が発症することを明らかにした¹⁻³⁾。最初に同定されたグルコキナーゼ遺伝子(MODY2)以外の5種類の原因遺伝子はすべて転写因子であった点であり、MODYとは転写因子病であるともいえる(表1)。

MODY3/HNF-1 α

著者らは MODY3 の原因遺伝子として HNF-1 α を同定した¹⁾。HNF-1 α 遺伝子異常は世界で数百例報告されており、単一遺伝子異常による糖尿病の原因としてはもっとも頻度の高いものである。HNF-1 α はホメオドメインを有する転写因子であり、HNF-1 α どうしてホモ二量体、または後に述べる HNF-1 β とヘテロ二量体を形成し、標的遺伝子の転写を活性化する。現在までに報告されている遺伝子異常について図1に示す。遺伝子のいずれの領域においても変異が同定されているが、転写活性領域のフレームシフト変異である P291fsinsC 変異はもっとも頻度の高い遺伝子変異である。この変異は、dominant negative 変異として働き、正常アリルからつくられる正常型 HNF-1 α の機能を抑制する⁵⁾。

G319S 変異は MODY の原因遺伝子とはならないが、カナダの Oji-Cree Indian で高頻度に認められ、2型糖尿病の発症と非常に強い相関($\chi^2=23.7$, $p=0.000001$)を示す⁶⁾。本変異は機能的には弱い loss-of-function 変異である。膵 β 細胞における HNF-1 α の機能低下が大きい場合は MODY が

表 1 MODY原因遺伝子

	MODY1	MODY2	MODY3	MODY4	MODY5	MODY6
遺伝子	HNF-4 α	glucokinase	HNF-1 α	IPF-1	HNF-1 β	NeuroD
染色体	20q	7p	12q	13q	17q	2q
日本での頻度	まれ	まれ	多い (-15%)	まれ	まれ	まれ

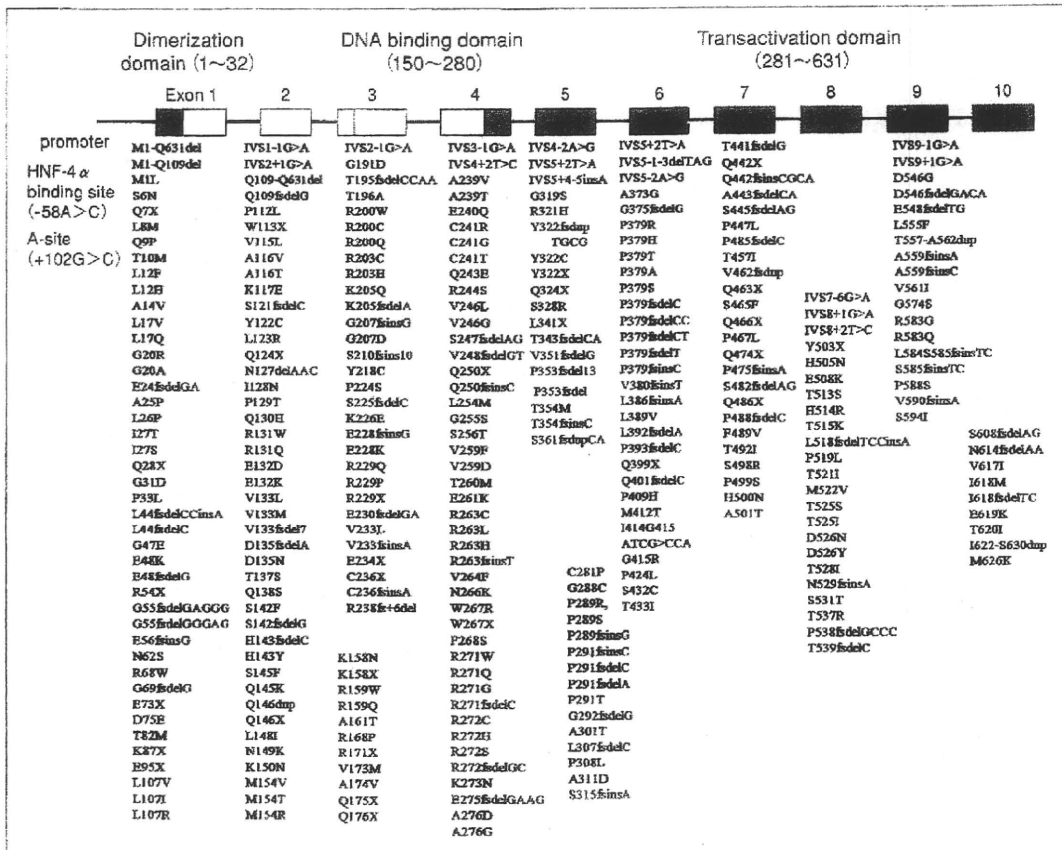


図 1 現在までに同定されているHNF-1 α 遺伝子異常¹⁾

発症し、変異体の機能が比較的維持されている場合には2型糖尿病の発症の遺伝的リスクになるものと考えられる。

MODY3/HNF-1 α は、欧米におけるMODY原因遺伝子としてもっとも高頻度に認められるものである。日本人においても既知のMODY遺伝子のなかではもっとも頻度が高い。糖尿病の病態としてはインスリン分泌不全が主体であり、ほとんどの患者はやせ形である。若年発症であること、インスリン分泌不全が強いことなどから、しばしば1型糖尿病と診断されている場合があり、注意が必要である。インスリン分泌不全を主体とする家族

歴濃厚な若年発症の糖尿病をみたときは、本症の存在を念頭におく必要がある。確定診断としてはDNA解析が必要である。MODY3/HNF-1 α 異常型糖尿病は食事療法ではコントロール不十分な症例が多く、約1/3の症例ではインスリン治療を受けているとされているが、MODY3患者はSU剤に対する反応性は一般の2型糖尿病患者と比較して良好であるという報告があり、欧米においては少量のSU剤による治療が推奨されている²⁾。しかし、著者らの日本人の症例での経験では尿中CPRの著明な低下を認めるものがしばしば認められ³⁾、インスリン治療の必要な症例が多いという印象を

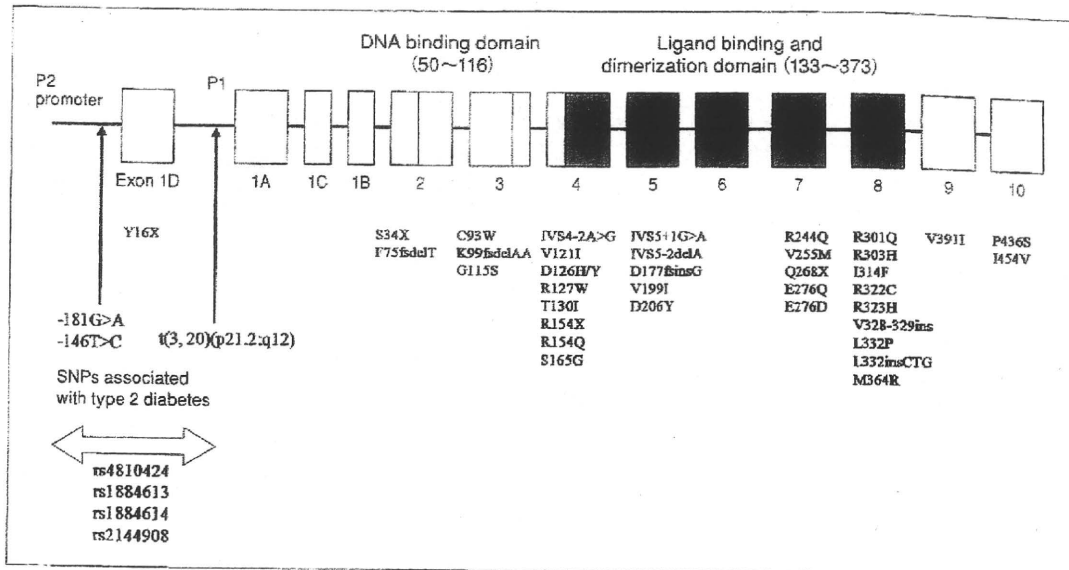


図 2 現在までに同定されているHNF-4α遺伝子異常⁴⁾
P2プロモーター領域のSNPは2型糖尿病発症疾患感受性と関与する。

もっている。日本人はインスリン分泌能が弱いという遺伝的背景もあり、わが国においても欧米で推奨されている治療法が果たして適切か、今後さらに検討が必要と思われる。

インスリン分泌に関連したHNF-1α標的遺伝子としてはインスリン、glucose transporter type 2 (GLUT2)、insulin-like growth factor (IGF-I)、E-cadherin、collectrin、HNF-4αなどがあげられる^{9,10)}。GLUT2は膵β細胞におけるグルコースの取込みに重要な糖輸送担体であり、IGF-Iは膵β細胞の増殖に重要な増殖因子である。一方、E-cadherinは膵島細胞の接着、正常な膵島構築に重要な分子であるが、接着構造の保持以外にも細胞間コミュニケーションを促進させ、インスリン分泌機構にも関与していると考えられる。Collectrinは、最近著者らが同定した開口放出を促進する作用をもつ新規標的遺伝子である¹⁰⁾。また興味深いことに、後述するMODY1原因遺伝子であるHNF-4αも膵におけるHNF-1αの標的遺伝子である。膵β細胞におけるHNF-1αの標的遺伝子は多岐にわたっており、糖取込み、解糖系、ミトコンドリア代謝、開口放出、増殖などさまざまなステップを調節していると考えられる。このことが、たったひとつの遺伝子異常が糖尿病を発症させる理由で

あると考えられる。

MODY1/HNF-4α

HNF-4αは核内受容体型転写因子であり、ステロイドレセプタースーパーファミリーに属している。HNF-4αもHNF-1α同様に、膵、肝、小腸、腎などに発現しており、HNF-4α遺伝子変異によりMODY1が発症する²⁾。MODY1/HNF-4α異常型糖尿病の頻度はHNF-1α異常型糖尿病より低い。同様にやせ型でインスリン分泌不全型の糖尿病を呈する。現在までに報告されている変異について図2に示す。

わが国においてはR127WおよびR244Qの2種類の変異が同定されているが、R127W変異は現時点でもっとも頻度の高いHNF-4α遺伝子変異である。P2プロモーターにはHNF-1α(MODY3原因遺伝子)およびPDX1(MODY4原因遺伝子)結合部位が存在しており、これら転写因子によって発現が制御されている。興味深いことにHNF-1α結合配列(-146T>C)、PDX1結合配列(-181G>A)の異常によるMODY家系が存在しており、これらMODY転写因子がたがいの発現制御に重要であることを示唆している。

最近、HNF-4α遺伝子異常の症例で高インスリ

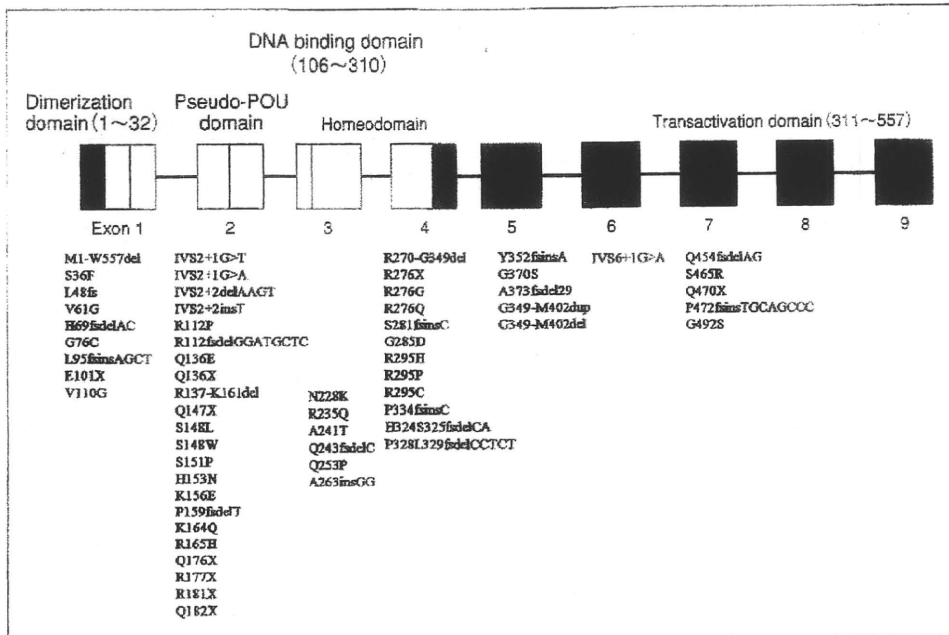


図 3 現在までに同定されているHNF-1 β 遺伝子異常¹⁷⁾

ン血症による一過性の新生児低血糖や出産時過体重が報告されている¹¹⁾。なぜ出生時に高インスリン血症が出現するのかその理由は不明であるが、HNF-4 α は α 細胞にも発現していることが関与していることも考えられる。MODY1患者における最適な治療法についての検討は少ないが、欧米における報告ではSU剤が有効とされている。

また、HNF-4 α はMODYの原因遺伝子のみならず一般の2型糖尿病の疾患感受性遺伝子である可能性がある。P2プロモーター(膵 β 細胞型)周辺の多型が2型糖尿病の発症やインスリン分泌不全と関連するという報告がフィンランド人、アシュケナージ系ユダヤ人、イギリス人、デンマーク人、日本人などにおいてなされている¹²⁻¹⁴⁾。これらの多型はHNF-4 α 遺伝子の発現レベルに影響を及ぼすことで2型糖尿病の発症感受性を規定している可能性が考えられる。

膵 β 細胞におけるHNF-4 α 標的遺伝子についてもさまざまな報告が認められるが、HNF-4 α ノックアウトマウスは胎生致死となるため*in vivo*における実際の標的分子に関する詳細は不明であった。最近、著者らを含む複数のグループで膵 β 細胞特異的HNF-4 α ノックアウトマウスが

作成され、K_{ATP}チャネルの活性(または発現レベル)に異常が認められることが判明した^{15,16)}。しかし、なぜHNF-4 α の機能低下でK_{ATP}チャネルの機能が変化するかについては不明である。

HNF-1 β /MODY5

HNF-1 β 遺伝子異常もMODY(MODY5)を引き起こす(図3)³⁾。エクソンの欠失や重複など単純にPCR直接シーケンスで検出できない異常も最近報告されている。発現パターンはHNF-1 α やHNF-4 α と異なり、HNF-1 β の発現は腎においてもっとも強く認められる。また、膵における発現パターンも異なっており、HNF-1 α やHNF-4 α が膵内分泌・外分泌細胞に発現しているのに対し、HNF-1 β は導管細胞における発現がもっとも強い¹⁷⁾。膵内分泌細胞の発生に重要なngn3陽性細胞はHNF-1 β 陽性細胞から分化することが報告されている。

糖尿病の病態としてはMODY1やMODY3と同様にインスリン分泌不全が主体であるが、通常の2型糖尿病同様、インスリン抵抗性を示す場合もある。画像上、膵の萎縮を示す例も認められる¹⁸⁾。糖尿病の発症にさきだつて腎機能障害を呈するこ

とが特徴であり、エコー検査においては両側腎にシストを認める症例が多い。組織学的にネフロン₁の発生異常が認められた例が報告されている。また、生殖器系の異常を有する症例も報告されている。本遺伝子変異による新生児糖尿病の発症が報告されている¹⁹⁾。膵萎縮などが認められることから、本遺伝子変異を有する患者ではインスリンによる治療が望ましいものと考えられる。

グルコキナーゼ/MODY2

グルコキナーゼは解糖系の律速酵素であり、グルコースをグルコース 6 リン酸に変換する。グルコキナーゼはアイソザイムである他のヘキソキナーゼと異なり、Km 値が高く、反応産物であるグルコース 6 リン酸による negative feedback がかからないという特徴がある。膵β細胞におけるグルコキナーゼは生体のグルコースセンサーとしての機能を担っていると考えられる。1992年に、MODYの最初の原因遺伝子としてグルコキナーゼ遺伝子異常が同定された(MODY2)。MODY2は欧米における頻度の高いMODY原因遺伝子であり、フランス人MODYの56%に変異が認められているが、日本人における頻度はまれである。MODY2の糖尿病は軽症であり、IGTにとどまるものも多く、治療は食事療法でコントロールされているものが多い。しかし、発症年齢は早く、生直後から高血糖をきたす場合が多い。通常ヘテロ変異であるが、ホモ変異の患者も同定されており、この場合は重症の新生児糖尿病(permanent neonatal diabetes mellitus: PNDM)をきたす²⁰⁾。

その他の遺伝子

インスリン遺伝子異常は糖尿病の原因遺伝子が同定された最初の例である。空腹時の高インスリン血症が診断の手がかりとなることが多いが、遺伝子異常を有していても糖尿病を発症しない場合も多く認められる。一方、インスリン遺伝子の異常によりインスリン治療の必要な新生児糖尿病を発症する場合も報告されており、この場合には異常インスリンによる小胞体ストレスが発症に関与しているものと考えられている。ミトコンドリア遺伝子の3,243番目のAがGに変異した場合

(3243変異)にも糖尿病が発症することが広く知られている。糖尿病が母系遺伝すること、感音性難聴や心筋症、心筋伝導障害、脳筋症を合併することが特徴であり、1型の表現型を呈する場合もしばしば認められる。β細胞におけるK_{ATP}チャネルを構成するKir6.2の遺伝子異常によっても新生児糖尿病が発症することが報告されている。インスリン受容体遺伝子異常の場合は、インスリン抵抗性による高インスリン血症と、黒色表皮腫、多毛症、多嚢胞性卵巣などが認められる。

おわりに

ゲノムワイド関連解析(GWAS)により一般の2型糖尿病の遺伝素因が多数同定されたものの、これまでに解明された疾患感受性遺伝子だけでは遺伝要因のごく一部しか説明できないことも判明している。単一遺伝子病タイプの糖尿病遺伝子はいぜんとして2型糖尿病疾患感受性遺伝子の候補遺伝子でありうる。今後も単一遺伝子異常による糖尿病の原因遺伝子を解明していくことは重要な課題であると考えられる。

文献

- 1) Yamagata, K. et al. : *Nature*, **384** : 455-458, 1996.
- 2) Yamagata, K. et al. : *Nature*, **384** : 458-460, 1996.
- 3) Horikawa, Y. et al. : *Nat. Genet.*, **17** : 384-385, 1997.
- 4) Ellard, S. and Colclough, K. : *Hum. Mutat.*, **27** : 854-869, 2006.
- 5) Yamagata, K. et al. : *Diabetes*, **47** : 1231-1235, 1998.
- 6) Triggs-Raine, B. L. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99** : 4614-4619, 2002.
- 7) Pearson, E. R. et al. : *Lancet*, **362** : 1275-1281, 2003.
- 8) Yoshiuchi, I. et al. : *Diabetologia*, **42** : 621-626, 1999.
- 9) Yamagata, K. et al. : *Diabetes*, **51** : 114-123, 2002.
- 10) Fukui, K. et al. : *Cell Metab.*, **2** : 373-384, 2005.
- 11) Pearson, E. R. et al. : *PLoS Med.*, **4** : e118, 2007.
- 12) Love-Gregory, L. D. et al. : *Diabetes*, **53** : 3002-3006, 2004.
- 13) Silander, K. et al. : *Diabetes*, **53** : 1141-1149, 2004.
- 14) Tokunaga, A. et al. : *Endocr. J.*, **55** : 999-1004, 2008.
- 15) Gupta, R. K. et al. : *J. Clin. Invest.*, **115** : 1006-1015, 2005.
- 16) Miura, A. et al. : *J. Biol. Chem.*, **281** : 5246-5257, 2006.
- 17) Namm, T. et al. : *Gene Expr. Patterns*, **8** : 96-106, 2008.
- 18) Edghill, E. L. et al. : *J. Med. Genet.*, **43** : 84-90, 2006.
- 19) Yorifuji, T. et al. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **89** : 2905-2908, 2004.
- 20) Njolstad, P. R. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **344** : 1588-1592, 2001.

3. 日本人の糖尿病治療における DPP-4 阻害薬の位置づけ

はじめに

dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬はグルカゴン様ペプチド 1 (glucagon-like peptide-1 : GLP-1) の不活性化を抑制し、活性型 GLP-1 の血中濃度を上昇させることにより、インスリン分泌を増加させ、グルカゴン分泌を抑制し、結果として血糖値を低下させて 2 型糖尿病患者の血糖コントロールを改善する。日本人をはじめ、インスリン分泌能の低いアジア人においては、DPP-4 阻害薬の膵 β 細胞への保護・増殖作用がとくに期待される。数種類の DPP-4 阻害薬が臨床応用されつつあるが、現在使用されているものにシタグリプチン、ビルダグリプチンがある。これらはすべて単剤あるいはビグアナイド (BG) 系薬、スルホニル尿素 (SU) 薬、チアゾリジン系薬 (TZD) などとの併用で、2 型糖尿病の血糖コントロールを改善する。DPP-4 阻害薬は有害事象の点で比較的安全であり、低血糖リスクは非常に低く、体重変化も認められない。臨床的に適応があると考えられるのは、初期の 2 型糖尿病でメトホルミンなどの単剤治療で血糖コントロール不良な症例と考えられるが、他に多剤併用の経口血糖降下薬が有効限界量になり、インスリン導入をはかる前に追加投与する経口薬剤候補にもなる可能性が

ある。今後、GLP-1 作動薬との臨床における位置づけや、長期観察における血糖コントロールの持続性および安全性については引き続き臨床観察が必要であることはいうまでもない。

1 現行治療の問題点

2 型糖尿病の治療目標は、合併症発症のカギを握る高血糖の改善である。血中グルコース代謝の破綻は、インスリン抵抗性、インスリン分泌不全、グルカゴン分泌の増加などにより引き起こされ、最終的には β 細胞量の絶対的減少が起る。これらの異常を正常化させることが治療目標となる¹⁾。治療の基本は運動量の増加と食事療法による生活習慣の改善であることはいうまでもないが、しばしば薬剤が必要となり、BG 系薬、TZD、SU 薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI)、インスリン等が使用される。現在の欧米の糖尿病治療ガイドラインによれば、BG 系薬のメトホルミンが第一選択薬で、つぎに別の薬剤が追加される。

しかしながら、これらの薬剤を用いた積極的な治療をおこなっても、しばしば血糖コントロールは悪化する。さらに、現在の血糖降下薬はしばしば有害事象を引き起こし、投与中止など継続治療困難となる場合がある。すなわち、

SU薬およびインスリンによる低血糖、BG系薬による消化器症状や乳酸アシドーシス、TZDによる体重増加や浮腫、心不全、骨折などである。そのため、新しい糖尿病治療法が早急に望まれていた。近年アミリン誘導体やGLP-1関連製剤など、いくつかの新しい薬剤が臨床の場に登場してきたが、DPP-4阻害薬はGLP-1誘導体とともに新規GLP-1関連薬剤で、わが国ではシタグリプチンとビルダグリプチン、アログリプチンが現在すでに使用可能である。

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) が発表されたあと、2型糖尿病の究極的な、病理・病態学的で生理学的な欠陥、すなわちβ細胞機能の低下をターゲットとした治療法に大きな注目が集まり、早期介入による効果的な治療法を選択できるような治療法のアルゴリズムが作られた²³⁾。血糖値を低下させ、体重減少をきたすGLP-1作用は、インスリン分泌を改善させるだけでなくβ細胞の増殖・保護作用もある。また、おそらく体重減少作用によりインスリン作用（インスリン抵抗性）も改善する。多面的な効果はいまだはっきりと全容が確立されていないが、たとえば心血管に直接作用する血糖降下薬として、糖尿病治療における新次元を拓く可能性がある。以下では、インクレチン治療、なかでもDPP-4阻害薬の臨床応用に焦点をしぼり、臨床的利点や2型糖尿病治療における位置づけについて概説する^{4)~6)}。

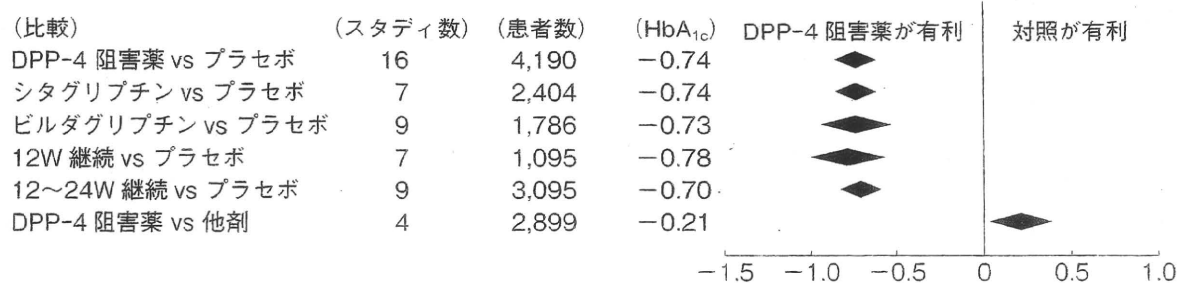
2 DPP-4 阻害薬の臨床効果

活性型GLP-1の生物学的活性を調節するユビキタスな発現酵素であるDPP-4阻害薬は現在ビルダグリプチン、シタグリプチン、アログリプチン、saxagliptinなどが開発されている。DPP-4阻害薬は単剤あるいは他の経口

薬（SU薬、TZD、BG系薬）との併用で、HbA_{1c}を平均約0.5~1.1%低下させるが、臨床上の効果はGLP-1誘導体にくらべて多少低い。DPP-4阻害薬は食欲や食事摂取量の抑制効果も報告されておらず、単独では体重をほとんど変化させず（-0.2~+0.8 kg）に血糖値を低下させる。臨床試験の結果では、DPP-4阻害薬はメトホルミンとの併用で血糖低下作用が強くなることが示されているが、DPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬の併用について報告されたデータはまだない^{7)~13)}。DPP-4阻害薬の血糖以外の脂質、血圧、炎症マーカーへの影響は非常にわずかである。ビルダグリプチンの報告では血圧低下作用とともに、中性脂肪、HDL-コレステロールの軽度の改善効果が報告されている。シタグリプチンとビルダグリプチンはともにβ細胞のインスリン分泌能を中等度改善することが報告されているが、臨床的にも長期観察にて同様の効果が得られるかどうかは今後の検討課題である。

ところで臨床家は治療薬の有害事象や、使用を制限すべき患者について知っておかなければならない。メトホルミンは2型糖尿病の第一選択薬として広く推奨されているが、一部の患者は重篤な消化管での有害事象により内服継続することができない。さらに、腎機能が低下した患者や心不全の既往がある患者にはメトホルミン投与は控えるべきである。また、SU薬とインスリンは体重増加と低血糖のリスクを有する。TZDは、通常冠動脈疾患やインスリン抵抗性を有する患者に使用されるが、体重増加、浮腫、心不全増悪のリスクを有する。最近では、TZDと骨折リスクの報告もされている。臨床試験において、DPP-4阻害薬は十分に忍容性があり、重篤な消化管での有害事象や全身での有害事象は報告されていない。大規模臨床試験において、逸脱率が低いことが報告されているので、継続内服が十分期待される^{7)~13)}。それで

3. 日本人の糖尿病治療における DPP-4 阻害薬の位置づけ



図① DPP-4 阻害薬による HbA_{1c}(%) の変化
(Amori RE, 2007²⁹⁾ より改変引用)

も、わが国において、シタグリプチンについては中等度～重度の腎障害の場合と、透析が必要な腎不全患者には減量が推奨される。なぜなら、シタグリプチンは80%が未変化体で尿中に排泄されるからである。また市場販売後のシタグリプチンについて、重篤な過敏反応（アナフィラキシー、血管性浮腫、スティーブンス・ジョンソン症候群、肝機能障害）や、長期の上気道炎のリスクが報告されている。一方、ビルダグリプチンはおもに加水分解により代謝され、未変化体は20%である。

3 DPP-4 阻害薬の臨床研究

2型糖尿病患者に DPP-4 阻害薬を単独で、あるいは他の治療薬との併用で、血糖コントロールを改善したという臨床研究がいくつか報告されている（図①）。

1) 単独療法^{7)~14)}

DPP-4 阻害薬のビルダグリプチン、シタグリプチン、saxagliptin、アログリプチン単剤治療の臨床研究においては、ほとんどの臨床研究で最短12週間投与で HbA_{1c} 0.5~0.8%の低下がみられている。HbA_{1c} の改善は1年間継続しており、また HbA_{1c} 前値が高いほど効果も高くなっている。また、年齢や肥満度による効果の相違は認められていない。2型糖尿病患者における単剤治療として、他剤と効果を比較するプ

ロトコールにおいても、DPP-4 阻害薬はメトホルミンや TZD と同様の効果が示されている。

2) 他剤との併用治療における

DPP-4 阻害薬

a. メトホルミンとの併用^{15)~20)}

ビルダグリプチン、シタグリプチン、saxagliptin、アログリプチンはいずれも、血糖コントロール不良な患者におけるメトホルミンとの併用について、大規模な臨床研究がおこなわれている。これらではすべて有効性が認められ、有意な HbA_{1c} 改善効果が認められた。4剤のあいだにはっきりとした差はみられない。しかしながら、各 DPP-4 阻害薬を相互に、直接比較する臨床研究はいまだおこなわれていない。

b. チアゾリジン系薬との併用²¹⁾

DPP-4 阻害薬と TZD を併用する臨床研究では血糖コントロール改善作用が認められている。

c. SU 薬との併用²²⁾

DPP-4 阻害薬と SU 薬を併用する臨床研究でも血糖コントロール改善作用が認められている。低血糖の増加の有無に関しては後述する。

d. インスリンとの併用²³⁾

DPP-4 阻害薬はインスリン治療中の2型糖尿病患者に併用した場合も有効である。しかも低血糖のリスクを減少させられる可能性がある。

e. メトホルミン+SU薬、またはチアゾリジン系薬との併用²⁴⁾

DPP-4 阻害薬を含む、3剤併用した場合の臨

床研究もおこなわれている。少なくとも6ヵ月間の臨床研究においては、血糖コントロールの有効な改善効果が見られている。HbA_{1c}は平均0.9%改善し、HbA_{1c}が高い場合ほど効果が高い。

日本人ではシタグリプチン 100 mg の単独療法により12週でHbA_{1c}が1.1%減少したのに対して欧米人では18週で0.6%と、日本人でより強い血糖降下作用が認められている^{11)~13)}。単独投与の場合、血糖降下作用の強さから考えてDPP-4阻害薬はHbA_{1c}8%以下とあまり高くない患者に使用し、6.5%未満という治療目標の達成をめざすのが適切と考えられる。また、食事が不規則で、SU薬では低血糖を起こしやすい軽症糖尿病患者に毎食前のグリニド系薬のかわりに1日1回の服用ですむDPP-4阻害薬を使用すればコンプライアンスの向上も期待できる。またピオグリタゾン、メトホルミン、SU薬のいずれとも、シタグリプチン併用で、12週にて血糖降下が認められている。しかしSU薬との併用は低血糖を起こしやすいため、ピオグリタゾンやメトホルミンの方がいいかもしれない。SU薬の二次無効の症例にインクレチン関連薬を追加して低血糖が起こることがあり、これはSU薬の作用が回復したためと考えられる。これは逆にSU薬二次無効例でも膵島β細胞のインスリン分泌能は完全に失われているわけではないことを示すものと考えられる。したがって、併用する場合はSU薬をうまく減量する必要があると考えられる。SU薬との併用がβ細胞へのインスリン分泌の負担を増加させてβ細胞に悪影響を及ぼすとは考えないが、SU薬の量があまり多くなならない時点、すなわち早期での追加が望ましいと考えられる。もともと肥満でインスリン分泌能が保存されていることが明らかな場合には、原則的にSU薬を開始薬として使用しないが(図2)、非肥満患者でも、早期のSU薬との併用では肥満にも気をつけるべきである。これには高インスリン血

症のみならず、活性化されたグルコース依存性インスリン分泌促進ポリペプチド (glucose-dependent insulintropic polypeptide : GIP) も関与している可能性も考慮しなければならない。

また、現時点ではアログリプチンのみでα-GIとの併用が承認されているが、α-GIとの併用はインスリン分泌節約の可能性を含め、きわめて理にかなっている治療法と考えられる。α-GIの薬効メカニズムは近位小腸での炭水化物の吸収を遠位小腸にすることであるから、実際L細胞での吸収量を増加させて、GLP-1をより多く分泌させることにつながる。いままでα-GI服用によるGLP-1の濃度上昇も実際報告されており、DPP-4阻害薬とα-GIの併用は相加効果となることは明らかであり、今後の臨床検討が待たれる²⁵⁾。

また、最近Basal supported Oral Therapy (BOT) が注目されているが、インスリンでは低血糖のリスクを伴うので、インスリン導入を考える時点で低血糖のリスクが少ない注射剤GLP-1誘導体をBOTにかわるものとして使える可能性もある。一方、経口薬のDPP-4阻害薬はメトホルミンとのコスト差の問題さえクリアできれば、日常診療で軽症糖尿病の第一選択薬になる可能性がある。

4 DPP-4 阻害薬の他の薬効

1) 脂質代謝

DPP-4阻害薬は空腹時の脂質レベルに対する効果はあってもわずかであるが、食後の脂質代謝については、臨床的に重要な効果をもつ可能性がある。ビルダグリプチンにより、食後中性脂肪およびカイロミクロンのアポリポ蛋白であるB-48とカイロミクロンコレステロールを低下させたという報告がある²²⁾²⁶⁾。

3. 日本人の糖尿病治療における DPP-4 阻害薬の位置づけ

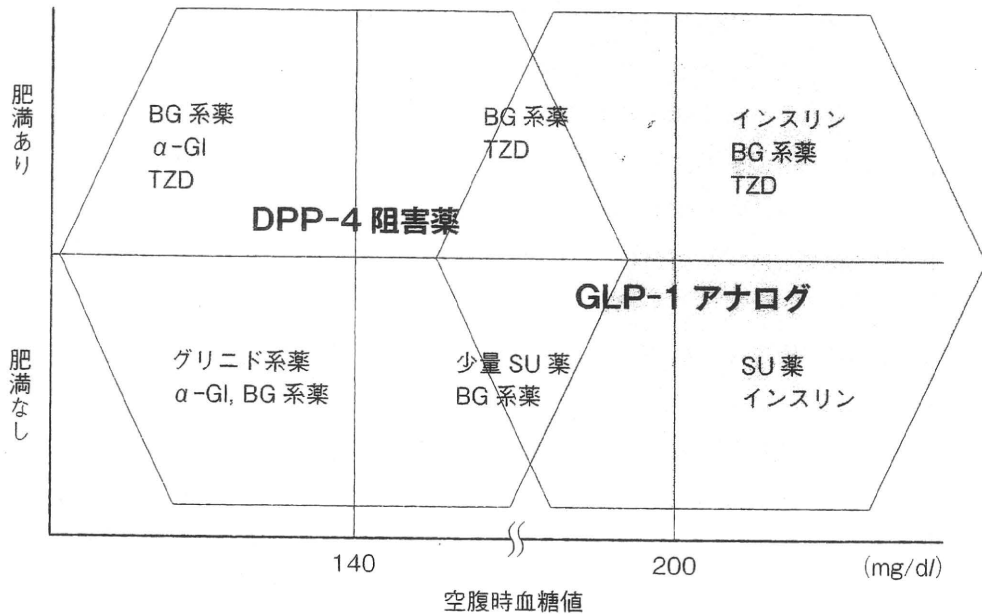


図2 インクレチン関連製剤の位置づけ (治療開始薬)

2) 心血管イベント

現在までに、血圧やその他の心血管因子に対する有効性を検討した臨床研究はごくわずかであり、今後の検討が必要である。しかし、ビルダグリプチンが2型糖尿病で、高血圧を有する患者の血圧を低下させたという臨床研究や、ビルダグリプチンを投与されている患者では、心血管および脳血管の重大なイベント発生率がプラセボ投与群にくらべて少ないとする報告もみられ、有効性が期待される²⁷⁾。いずれにしても、更なるデータの蓄積が必要である。

5 臨床研究からいえること

DPP-4 阻害薬の新規治療薬として重要な点は、活性化 GLP-1 の濃度を上昇させることにより、インスリン分泌を刺激してグルカゴン分泌を抑制し、少なくともげっ歯類においてβ細胞量を増加させるなど、膵島の機能を改善させることである。これらの効果はおもに2型糖尿病における根本的な病理・病態的、生理的な欠陥をターゲットとしており、DPP-4 阻害薬は

まさに的を射た治療薬ということが出来る。DPP-4 阻害薬により日本人でより強い血糖降下が認められたのは、日本人の特徴である膵β細胞のインスリン分泌予備能の低さを補ったことによるのかもしれない。したがって、もしDPP-4 阻害薬によるこれらの効果が長期的につづくならば、日本人の糖尿病治療レベルを根本的に改善する可能性がある。

現在の欧米の糖尿病治療ガイドラインでは2型糖尿病治療における第一選択薬はメトホルミンであるが、DPP-4 阻害薬は単剤使用でも有効であり、第一選択薬となる可能性が薬効上ある。しかし実際には、わが国においてDPP-4 阻害薬がメトホルミンにかわって第一選択薬となるには障壁がある。なぜなら、DPP-4 阻害薬とメトホルミンは同等に安全で、同等に血糖コントロールを改善するが、メトホルミンははるかに低価格であるからである。したがって現実にはDPP-4 阻害薬は、メトホルミン単剤の治療でコントロール不良な2型糖尿病患者に追加する薬剤として適切ではないかと考えられる。

しかしDPP-4 阻害薬は、メトホルミンの適

応外あるいは有害事象で内服できない患者においては第一選択薬として単剤での使用が考えられる。また、最初から DPP-4 阻害薬とメトホルミンを併用して開始する方法も考えられる。なぜならいくつかの研究では、DPP-4 阻害薬とメトホルミン併用の高い有効性を報告しているからである。いくつかの報告で、このメトホルミンに DPP-4 阻害薬を加えた場合の協調的効果の根拠が示された²⁸⁾。メトホルミン自体が、GLP-1 の分泌を刺激あるいは DPP-4 の活性を抑制することで GLP-1 濃度を増加させており、DPP-4 阻害薬と併用することで更なる活性型 GLP-1 の濃度上昇がもたらされるからである。

また、追加薬としては SU 薬あるいは TZD の単剤治療で血糖コントロール不十分な患者における併用薬として重要な位置を占め、将来的にはインスリンとの併用も考えられる。

今後は、長期的な有効性、安全性、忍容性を通して、DPP-4 阻害薬の耐用性を検証することが重要である。また GLP-1 誘導体と 1 対 1 での比較も必要である²⁹⁾。さらに、グルカゴン分泌抑制やインスリン分泌促進と他の多くの基質である生理活性ペプチドの代謝に対する効果を含めて、DPP-4 阻害薬の膵島機能に対する、より詳細な情報を得るために、更なる生理・薬理学的な研究が必要である。今後は DPP-4 阻害薬により血中濃度が上昇する GIP の生理的役割についても、より明らかにしなければならない。最後に、DPP-4 阻害薬は食後に分泌される GLP-1 と GIP のインクレチンホルモンに依存しており、インクレチンホルモンの分泌や濃度は栄養素によって異なることが知られているので、さまざまな食事成分の消化と関連して、インクレチンの効果を研究することも重要である。

おわりに

以上を踏まえて、今後の糖尿病治療において以下の点でインクレチン治療の応用が期待される。糖尿病には種々の血糖降下薬を併用する有効な治療法がすでに存在する。しかしさらに効果が高く、より安全に血糖コントロールが長つづきする治療法が求められている。インクレチン治療はこれらのニーズを満たす、新しいすぐれた治療法である。なぜならインクレチン関連製剤は β 細胞保護薬であり、徐々に悪化する 2 型糖尿病の本質をターゲットとする、真の疾患修復治療薬の可能性があるからである。Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) と UKPDS のフォローアップデータの解析は、“メタボリックメモリー (legacy effect)” が存在し、血管ダメージは効果的な治療とその後の良好な血糖コントロールをもってしても簡単には回復しない可能性を示唆している。もし有害なメタボリックメモリーが実際に病理学的変化をきたすのであれば、早期からの積極的な β 細胞保護治療が重要であり、早期からのインクレチン関連製剤の使用はこの要求に応えるものである。また、世界中における糖尿病の発生率の増加、肥満と 2 型糖尿病との関連性を鑑みれば、体重管理を可能とした効果的で使いやすいインクレチン療法には糖尿病治療の主導的役割を演じる可能性がある。それだけに、今後の長期的な臨床データ観察が DPP-4 阻害薬の効果性、安全性の点から非常に重要であることはいうまでもない。

(堀川幸男 / 武田 純)

文 献

- 1) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with

3. 日本人の糖尿病治療における DPP-4 阻害薬の位置づけ

- conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* **352** : 837-853, 1998
- 2) Holman RR, Paul SK, Bethel A *et al* : 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **359** : 1577-1589, 2008
 - 3) Holman RR, Paul SK, Bethel A *et al* : Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **359** : 1565-1576, 2008
 - 4) Drucker DJ, Nauck MA : The incretin system : glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* **368** : 1696-1705, 2006
 - 5) Ahrén B : Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) : a gut hormone of potential interest in the treatment of diabetes. *Bioessays* **20** : 642-651, 1998
 - 6) Mentlein R : Dipeptidyl-peptidase IV (CD26) -- role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul Pept* **85** : 9-24, 1999
 - 7) Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK *et al* : Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **29** : 2632-2637, 2006
 - 8) Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D *et al* : Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* **76** : 132-138, 2007
 - 9) Ahrén B, Simonsson E, Larsson H *et al* : Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care* **25** : 869-875, 2002
 - 10) Scott R, Wu M, Sanchez M *et al* : Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* **61** : 171-180, 2007
 - 11) Nonaka K, Kakikawa T, Sato A *et al* : Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* **79** : 291-298, 2008
 - 12) Raž I, Hanefeld M, Xu L *et al* : Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* **49** : 2564-2571, 2006
 - 13) Kikuchi M, Abe N, Kato M *et al* : Vildagliptin dose-dependently improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* **83** : 233-240, 2009
 - 14) Schweizer A, Couturier A, Foley JE *et al* : Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* **24** : 955-961, 2007
 - 15) Charbonnel B, Karasik A, Liu J *et al* : Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* **29** : 2638-2643, 2006
 - 16) Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK *et al* : Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **30** : 1979-1987, 2007
 - 17) Bosi E, Camisasca RP, Collober C *et al* : Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* **30** : 890-895, 2007
 - 18) Ahrén B, Gomis R, Standl E *et al* : Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **27** : 2874-2880, 2004
 - 19) Ferranini E, Fonseca V, Zinman B *et al* : Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy.

- Diabetes Obes Metab* 11 : 157-166, 2009
- 20) 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
 - 21) Rosenstock J, Kim SW, Baron MA *et al* : Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 9 : 175-185, 2007
 - 22) Garber AJ, Foley JE, Banerji MA *et al* : Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab* 10 : 1047-1056, 2008
 - 23) Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D *et al* : Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 50 : 1148-1155, 2007
 - 24) Hermansen K, Kipnes M, Luo E *et al* : Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 9 : 733-745, 2007
 - 25) Narita T, Katsuura Y, Sato T *et al* : Miglitol induces prolonged and enhanced glucagon-like peptide-1 and reduced gastric inhibitory polypeptide responses after ingestion of a mixed meal in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 26 : 187-188, 2009
 - 26) Matikainen N, Mänttari S, Schweizer A *et al* : Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 49 : 2049-2057, 2006
 - 27) Kothny W, Gimpelewicz CR, Byiers S *et al* : Cardiovascular safety profile of vildagliptin, a new DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia* 51 (Suppl 1) : S367, 2008
 - 28) Mannucci E, Tesi F, Bardini G *et al* : Effects of metformin on glucagon-like peptide-1 levels in obese patients with and without Type 2 diabetes. *Diabetes Nutr Metab* 17 : 336-342, 2004
 - 29) Amori RE, Lau J, Pittas AG : Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes : systematic review and meta-analysis. *JAMA* 298 : 194-206, 2007



転写因子によるβ細胞機能の調節

山縣和也

HNF-1 α , HNF-4 α をはじめとしたいくつかの転写因子の遺伝子異常がインスリン分泌不全型の糖尿病を引き起こすことが判明し、 β 細胞機能の調節には転写因子が重要な働きを担っていることが明らかになってきた。

概念

転写因子とは、遺伝子プロモーターに結合することによりRNAポリメラーゼからの転写を可能にする因子の総称であり、TATA boxに結合する基本転写因子と、エンハンサーに結合するDNA結合性転写因子がある。これらの転写因子の働きにより、遺伝子の発現は時間的・細胞特異的に調節を受けることになる。 β 細胞はインスリン遺伝子を発現している唯一の細胞であり、その機能不全は糖尿病の発症に深く関与している。 β 細胞に発現している種々の転写因子の遺伝子異常による遺伝性の糖尿病の同定や、これら転写因子のノックアウトマウスの解析を通じて、転写因子がインスリン分泌機構や正常な β 細胞の発生などにおいて重要な働きを担っていることが明らかになってきた。

病態との関連

β 細胞に発現している転写因子の代表的なものとして、insulin promoter factor-1 (IPF-1), hepatocyte nuclear factor (HNF)-1 α , HNF-4 α , HNF-1 β , HNF-3 β , ngn3, NeuroD, Isl-1, Nkx2.2, Nkx6.1, Pax4, Pax6, transcription factor 7-like 2 (TCF7L2)などが挙げられる。HNF-1 α はホメオドメインを有する転写因子であり、もともとアルブミンなどの肝細胞特異的遺伝子の発現制御を担う転写因子として単離されたものである。筆者らはHNF-1 α が β 細胞にも発現しており、その遺伝子変異がmaturity-onset diabetes of the young (MODY)3と呼ばれる単一遺伝子異常による糖尿病の原因であることを明らかにした¹⁾。HNF-1 α 遺伝子異常は世界で200例程度報告されており、単一遺伝子異常による糖尿病の原因としては最も頻度の高いものである(図)。HNF-1 α 異常型糖尿病では、著しいインスリン分泌不全が認められ、多くの患者は10~20歳代でやせ型の糖尿病を発症する。HNF-1 α G319S変異はカナダのOji-Cree Indianで高頻度に認められる弱いloss-of-function変異であり、2型糖尿病の発症と非常に強い相関($\chi^2 = 23.7$)を示す²⁾。 β 細胞におけるHNF-1 α の機能低下が大きい場合はMODYが発症し、機能が比較的維持されている場合には2型糖尿病の発症の遺伝的リスクになるものと考えられる。 β 細胞におけるHNF-1 α の標的遺伝子として糖輸送担体GLUT2、解糖系律速酵素PK-L、増殖因子IGF-1、開口放出制御分子コレクトリン、次に述べる転写因子HNF-4 α などが同定されている。

HNF-4 α は核内受容体型転写因子であり、ステロイド受容体スーパーファミリーに属している。HNF-4 α 遺伝子変異によりインスリン分泌不全を伴うMODY1が発症する³⁾。HNF-4 α 遺伝子には2種類のプロモーターが存在しており、 β 細胞における転写調節にはP2プロモーターが重要である。P2プロモーターの遺伝子多型が2型糖尿病と関連するという報告が多数の人種でなされており、HNF-4 α はMODYの原因遺伝子のみならず、一般の2型糖尿病の疾患感受性遺伝子であると考えられている。興味深いことに、2型糖尿病患者膵島におけるHNF-4 α の発現は、発現レベルが低下していることが報告されている。 β 細胞特異的HNF-4 α ノックアウトマウスを用いた検討により、HNF-4 α はK_{ATP}

用語解説——HNF

HNFは肝細胞特異的転写にかかわる転写因子として単離されたが、肝のみならず膵や腎臓にも発現している。HNFファミリーとしてHNF-1 α , HNF-1 β , HNF-3 α , HNF-3 β , HNF-3 γ , HNF-4 α , HNF-6が報告されており、HNF-1 α , HNF-1 β , HNF-4 α の遺伝子変異はMODYの原因となる。

用語解説——MODY

通常25歳以下の若年で発症し、常染色体優性遺伝形式をとる遺伝子の関与が強い糖尿病のサブタイプが存在しており、これらの糖尿病はMODYと呼ばれている。遺伝学的検討によりMODY自体もheterogenousな集団であることが知られているが、最近の分子生物学の発展に伴い、転写因子の異常が多くの症例で存在していることが判明した。