

II-5

特集 糖尿病治療薬はどこまで来たか —新規治療薬開発の現状—

II. 新規糖尿病治療薬開発の現状

DGAT1 阻害薬

薄井 勲, 戸邊一之

富山大学大学院 医学薬学研究部 内科学第一

Diacylglycerol O-acyltransferase 1 (DGAT1) は近年, さまざまな代謝疾患病態における標的分子として注目されている。DGAT1は中性脂肪 (triacylglycerol; TAG) を合成する反応の最終ステップで, diacylglycerol (DAG) から TAGの合成を促進する酵素である。脂肪細胞や肝細胞における中性脂肪の合成に加え, 小腸での脂肪吸収においてとくに重要な働きを担う。多くの選択的DGAT1阻害薬が開発され, そのうちのいくつかは臨床試験に入った。ヒトにおいて, DGAT1阻害薬の投与は中性脂肪値を減少させたものの, 嘔気, 嘔吐, 下痢など複数の消化器系の副作用が認められた。現在は, 家族性高カイロミクロン血症に対する臨床試験が継続されている。広くDGAT1阻害薬の臨床応用を求めるためには, この副作用を克服する必要がある。

中性脂肪合成におけるDGATの役割

中性脂肪 (triacylglycerol; TAG) は多くの生物にとってエネルギー蓄積の中心的な役割を担う分子である。動物において中性脂肪は主に脂肪細胞に蓄積されるが, その他にも筋細胞, 肝細胞, 腸上皮細胞, 乳腺上皮細胞などにも蓄積が認められる。脂肪合成は単に蓄積という意味だけでなく, 過剰な遊離脂肪酸の毒性から細胞を保護する意味もある。哺乳動物において, 中性脂肪は主に腸上皮細胞と肝細胞において合成される。そこではリポ蛋白が作られ, リンパ液または血液の流れに乗って他の組織に輸送・供給される。しかしヒトにとって中性脂肪の過剰な蓄積は, 肥満症, 2型糖尿病, 脂肪肝などさまざまな疾患の原因となる。その意味で, 中性脂肪の蓄積は生理的な役割のみでなく, これら代謝疾患の重要な治療標的にもなる。

中性脂肪の合成は主に小胞体で行われる。中性脂肪合成経路は glycerol phosphate 経路と monoacylglycerol

(MG) 経路の2つからなる (図1)¹⁾。Glycerol phosphate 経路は多くの細胞に存在する一方で, MG経路は腸上皮細胞, 肝細胞, 脂肪細胞など一部の細胞にのみ存在する。とくに腸上皮細胞においてMG経路は, 食事由来の脂質から中性脂肪を合成する経路となる。両経路ともに, 中性脂肪合成の最終ステップで, acyl基の供給元として fatty-acyl-CoA を利用し, diacylglycerol (DAG) と共有結合させることによって中性脂肪 (TAG) を合成する。このTAG合成の最終反応を触媒する酵素が diacylglycerol O-acyltransferase (DGAT) である (図2)。

1998年, DGAT 活性を持つ酵素としてヒトおよびマウスにおいて最初に見出されたのがDGAT1である²⁾。しかし, DGAT1欠損マウスにも十分量の中性脂肪が蓄積していたことから, 他にもDGAT 活性を持つ酵素が存在するものと予想されていた³⁾。2001年, DGAT1 発見者と同じグループによって, 哺乳類の2つめのDGATであるDGAT2が見出された⁴⁾。DGAT1とDGAT2はともにDGAT 活性を有するものの, 染色体上では異なる部位にコードされており, 遺伝子配列も大きく異なる。その機

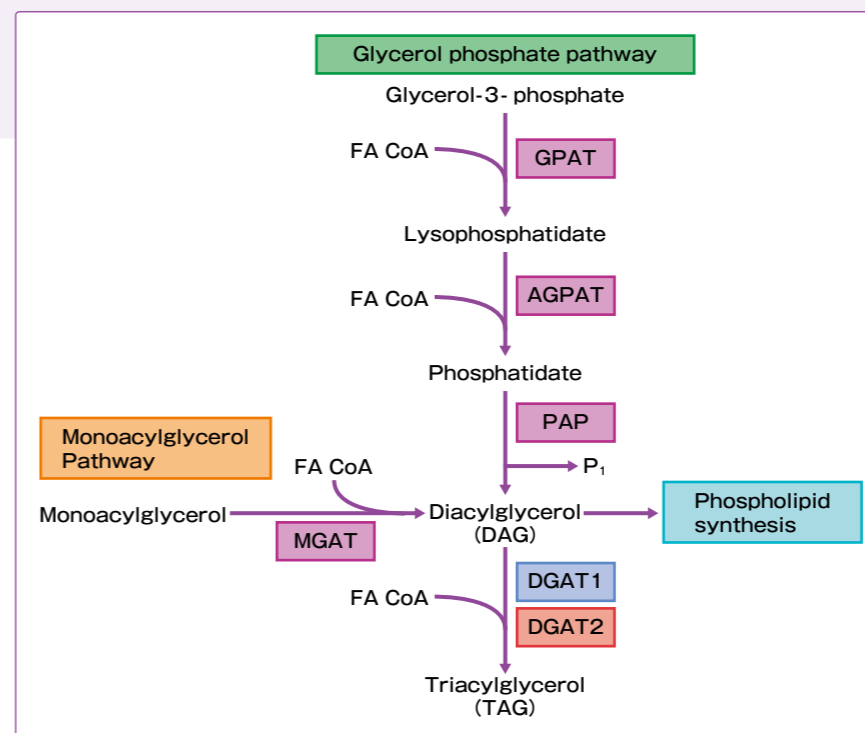


図1 中性脂肪 (TAG) 合成経路
中性脂肪の合成に至る経路には, glycerol phosphate 経路と monoacylglycerol 経路がある。

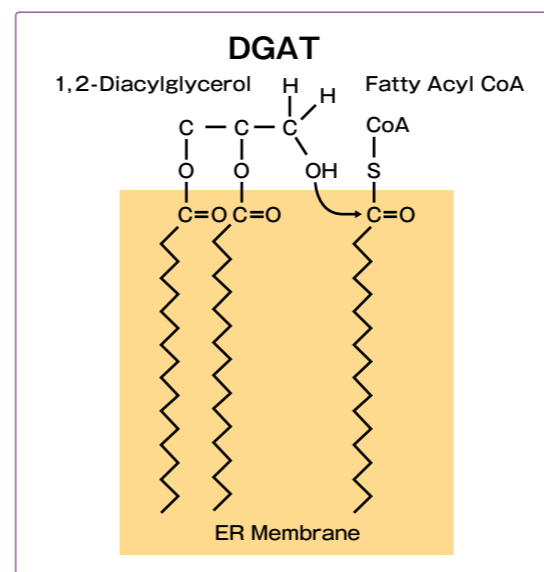


図2 DGATによる中性脂肪 (TAG) 合成
DGAT は diacylglycerol が Fatty Acyl CoA より acyl 基を得て共有結合する反応を触媒する。

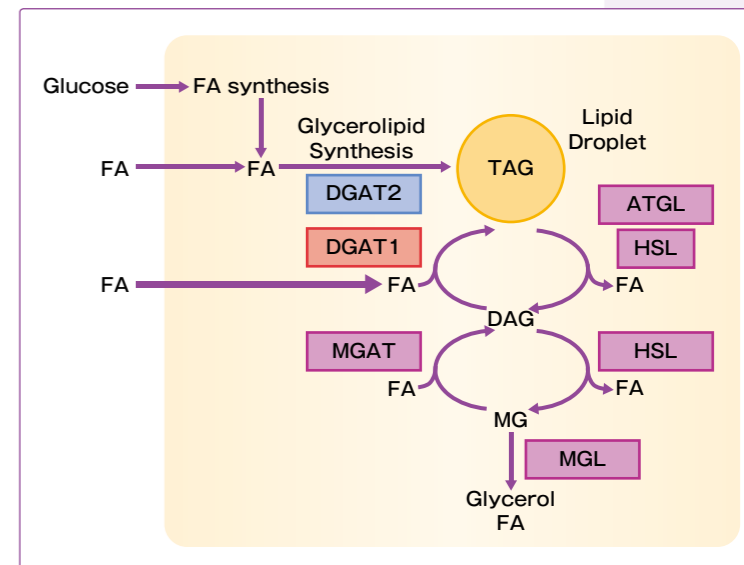


図3 DGAT1とDGAT2の役割分担に関する仮説
DGAT1は主にDAGを再エステル化してTAGを再合成する。一方DGAT2は主に合成された遊離脂肪酸のエステル化を促進しTAGを合成する。

能的な差異は十分に明らかにはされていないものの, その特徴として次のような仮説が提唱されている (図3)。すなわち, DGAT1はより高濃度の遊離脂肪酸が得られる環境, 例えば外来性の脂肪酸が大量に得られる場所や脂肪分解が強く生じている場所において主に働く。ここでは, 加水分解されたDAGを再エステル化してTAGを再

合成する反応により強く関与する。またDGAT1は高濃度の遊離脂肪酸の毒性から細胞を守る働きも持つ。一方, DGAT2は比較的基質濃度の低い環境, 例えば新規に遊離脂肪酸が産生されるような場所で主に働く。合成された遊離脂肪酸のエステル化を促進するかたちで, 中性脂肪の合成に関与する。