

I-4

I 糖尿病治療薬としての作用機序と特性，付加価値

DPP-4 阻害薬

高原充佳¹⁾，金藤秀明²⁾

1) 大阪大学大学院 医学系研究科 内分泌・代謝内科

2) 大阪大学大学院 医学系研究科 内分泌・代謝内科 准教授

DPP-4阻害薬は，GLP-1受容体作動薬と合わせて「インクレチン関連薬」に分類される。インクレチンは膵β細胞からのインスリン分泌を促進させる消化管ホルモンであるが，血中では蛋白分解酵素(DPP-4)によってすみやかに分解されてしまう。DPP-4阻害薬はこの酵素に結合することでインクレチンの分解を抑制し，インクレチン作用を増強させることによって高血糖の是正を図る，新しいタイプの経口血糖降下薬である。HbA1cでみると0.5～1.0 %程度の血糖降下が得られ，また，単独では低血糖や体重増加をきたしにくいことから，2型糖尿病治療薬として大きな期待が寄せられている。日本でも2009年12月から臨床使用が可能となり，今後ますます，その使用経験が積まれていくものと考えられる。本稿では，まずインクレチンの概要を述べ，続いてDPP-4阻害薬の血糖降下作用，ならびにそれ以外で注目される作用について説明していきたい。

インクレチン

インクレチンの歴史

DPP-4阻害薬は，GLP-1受容体作動薬と並び，インクレチン関連薬に分類される。「インクレチン (incretin)」とは，食事摂取に伴って腸管から分泌され，インスリン分泌を惹起する液性因子の総称である。近年，糖尿病の新たな治療ターゲットとして注目を集めるようになったが，インクレチンそのものの歴史は古い(表1)。

消化管から分泌される液性因子が膵臓に影響を及ぼすという概念は古くから知られており，これは1921年にBantingとBestがインスリンの抽出に成功するはるか以前，1902年にBaylissとStarlingが消化管からの抽出物に膵外分泌刺激活性を見いだしたことにまでさかのぼる¹⁾。彼らはこれを「セクレチン」と名づけたが，歴史上，この発見は消化管ホルモンの発見として知られるのみならず，内分泌学の歴史のなかで，「ホルモン (hormone)」の概念を初

めて提唱した偉大な業績としても位置づけられている。

1906年には，Mooreらが消化管からの抽出物が糖尿病患者の尿糖を改善することを示し²⁾，その後，La Barreらは血糖降下活性を有する消化管抽出物の分離に成功し，これを「intestine secretion insulin」の略として「インクレチン (incretin)」と名づけた³⁾。

1960年代に入ると，血中インスリン濃度の測定が可能となり⁴⁾，グルコースを経腸的に投与すると，経静脈的に投与した場合よりも多くのインスリン分泌を引き起こすことが確認された(図1)^{5,6)}。この現象は，経腸的に投与されたグルコースに反応して消化管がなんらかの物質を放出し，それにより膵島からのインスリン分泌が促進されたものと解釈され，「インクレチン効果」と名づけられた。このように，膵島細胞のホルモン分泌が腸管からの内分泌・神経・栄養素伝達によって調整を受けているという概念は，「腸・膵島軸 (enteroinsular axis)」と呼ばれ，インクレチン効果もその一様式として理解されている。

現在，インクレチン作用を有する因子として，「胃分泌抑制ペプチド (gastric inhibitory peptide；GIP)」と「グ

表1 インクレチンの歴史

1902年	BaylissとStarlingが消化管抽出物に膵外分泌の刺激活性を発見し，「セクレチン」と命名
1906年	Morreらは消化管抽出物が糖尿病患者の尿糖を改善することを報告
1930年ごろ	La Barreらは消化管抽出物に血糖降下作用を発見し，「インクレチン」と命名
1964年	McIntyreやElrickらはグルコース投与時の血中インスリン濃度を測定し，インクレチンの概念を確認
1970年代	GIPがインクレチン作用を有することを確認
1980年代	GLP-1がインクレチン作用を有することを確認
1995年	HolstらはDPP-4がGLP-1，GIPを数分以内に不活化することを発見

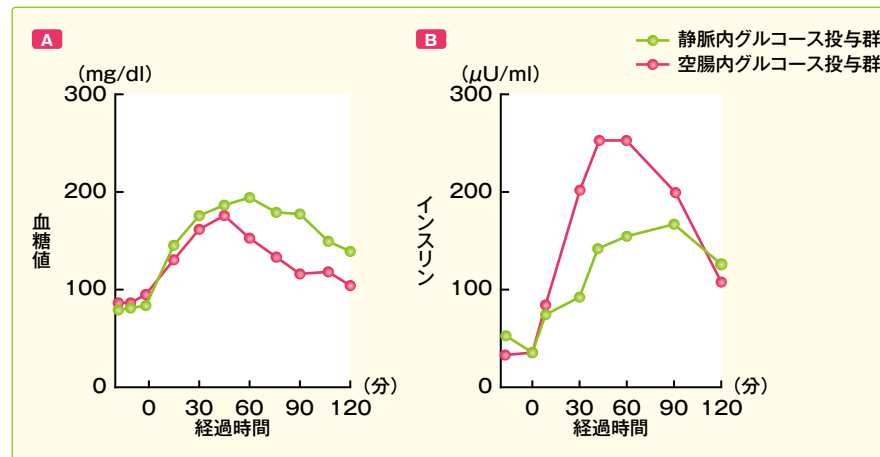


図1 インクレチン効果(文献5)

健康者に，経静脈的ないし経空腸的にグルコースを投与したときの血糖値 (A) およびインスリン反応 (B)．血糖値は同程度であるにもかかわらず，経空腸的にグルコースを注入したほうが血中インスリン濃度は高値となる。

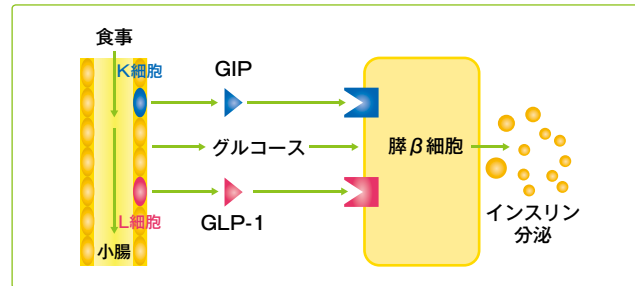


図2 インクレチンの分泌

GIPは主に上部小腸に局在するK細胞から，GLP-1は主に下部小腸に局在するL細胞から，それぞれ食事刺激を受けて分泌される。GIP，GLP-1は膵β細胞上の各受容体に作用し，グルコース依存性にインスリン分泌を促進する。いずれのインクレチンも，糖質のみならず脂質や蛋白質といった他の栄養素の経口摂取によっても分泌が刺激されることが確認されている。

ルカゴン様ペプチド1 (glucagon-like peptide-1；GLP-1)」の2つの消化管ペプチドホルモンが知られている。このうち，GIPは最初に発見されたインクレチンであり，後に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 insulinotropic polypeptide；頭文字は同じGIP) とも称されるようになった。GIPは主に上部小腸に

存在するK細胞が，GLP-1は主に小腸下部から大腸上皮内に存在するL細胞がそれぞれ分泌しており(図2)，いずれのインクレチンも，単に糖質のみならず，脂質や蛋白質といった他の栄養素の経口摂取によっても分泌刺激を受けることが確認されている。

インクレチンとDPP-4

ある液性因子がインクレチンと称されるためには，単に経口摂取後に消化管から分泌されるのみならず，グルコース依存性にインスリン分泌を促進することが重要である⁷⁾。すなわち，インクレチンは血糖値が高い場合には膵β細胞のインスリン分泌を促進するものの，血糖値が正常化すればインスリン分泌を促進しない。この性質を利用すれば，糖尿病患者で低血糖をきたすことなく高血糖を是正できるようになるため，以前からインクレチンは魅力的な糖尿病治療薬として注目されてきた。

しかし，インクレチンの本体であるGIPやGLP-1は，血中に放出された後は蛋白分解酵素の一種であるdipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) によりすみやかに分解され，不活化されてしまう(図3)。活性型GLP-1の血中半減期は約2分，