

2

特集 糖尿病治療薬 Up to Date

インスリン分泌促進薬の作用機序とトピックス (インスリン分泌調節機構, 新生児糖尿病を含めて)

田中大祐¹⁾, 長嶋一昭¹⁾, 稲垣暢也²⁾

1) 京都大学 糖尿病・栄養内科学, 2) 京都大学 糖尿病・栄養内科学 教授

インスリン分泌促進薬は、2型糖尿病治療で広く用いられている薬剤である。インスリン分泌促進薬には、従来からのスルホニル尿素 (SU) 薬およびグリニド薬に加え、わが国でも治験が開始されている DPP-IV 阻害薬およびインクレチンアナログがある。現在、グルコース、SU 薬およびグリニド薬刺激によるインスリン分泌機序で主要な経路と考えられているのが ATP 感受性 K^+ (K_{ATP}) チャンネルを介する経路である¹⁾。 K_{ATP} チャンネルは、ABC 蛋白質に属する SUR1 サブユニットと K^+ チャンネルに属する Kir6.2 サブユニットのヘテロ 8 量体で構成されており、SU 薬およびグリニド薬は、 K_{ATP} チャンネルの SUR1 サブユニットに結合し、インスリン分泌を惹起する。インスリン分泌促進薬が、わが国の 2 型糖尿病治療で頻用されている背景として、欧米人糖尿病では、平均 BMI が 30 以上と肥満体型でインスリン抵抗性を主とするのに比べ、日本人糖尿病患者は平均 BMI が 23 ~ 24 と低くインスリン分泌障害を主とする場合が多いため、インスリン分泌促進薬による治療が病的にも理にかなっていることや、本薬剤が用量依存性にすぐれ、費用対効果もよいことがあげられる。インスリン分泌機序における鍵分子である K_{ATP} チャンネルに関連して、最近、新生児糖尿病において K_{ATP} チャンネルを構成する Kir6.2 または SUR1 遺伝子の異常を有する症例が報告され^{2,3)}、同疾患治療においても、従来までは必須とされてきたインスリン療法以外に、遺伝子変異部位によっては、より利便性に優れた SU 薬による治療が可能であることが報告され注目されている。

本稿では、主に膵 β 細胞におけるインスリン分泌機序、インスリン分泌促進薬に属する SU 薬およびグリニド薬の作用機序 (DPP-IV 阻害薬およびインクレチンアナログの詳細は別稿参照)、さらに新生児糖尿病の発症原因遺伝子としての K_{ATP} チャンネルおよびその治療薬としてのインスリン分泌促進薬に関して概説する。

膵 β 細胞インスリン分泌調節機構

グルコース刺激によるインスリン分泌メカニズム

膵 β 細胞における適切なインスリン分泌調節は、血糖

値の恒常性維持のために必須である。現在、グルコースによるインスリン分泌メカニズムで主要な経路と考えられているのが K_{ATP} チャンネルを介する経路 (K_{ATP} channel-dependent pathway または triggering pathway) である¹⁾。 K_{ATP} チャンネルは、ABC トランスポータースーパーファミリーに属し、Mg-ヌクレオチドおよび SU 薬を含む種々の薬剤との結合部位を有する SUR1 サブユニットと、 K^+ チャ

略語解説

ABC : ATP binding cassette / PHHI : persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy

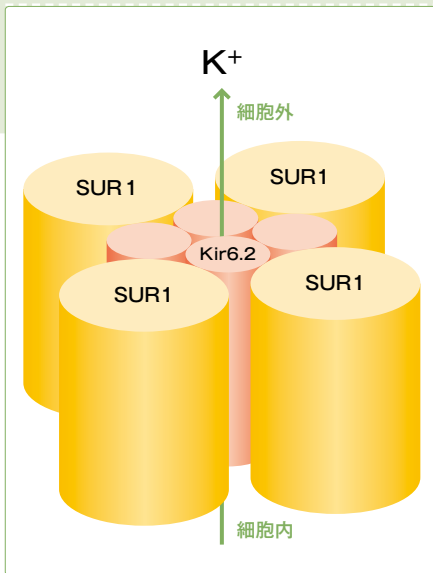


図1 膵β細胞型K_{ATP}チャネルの構造

Kir6.2およびSUR1各々4個ずつからなるヘテロ8量体として機能する。

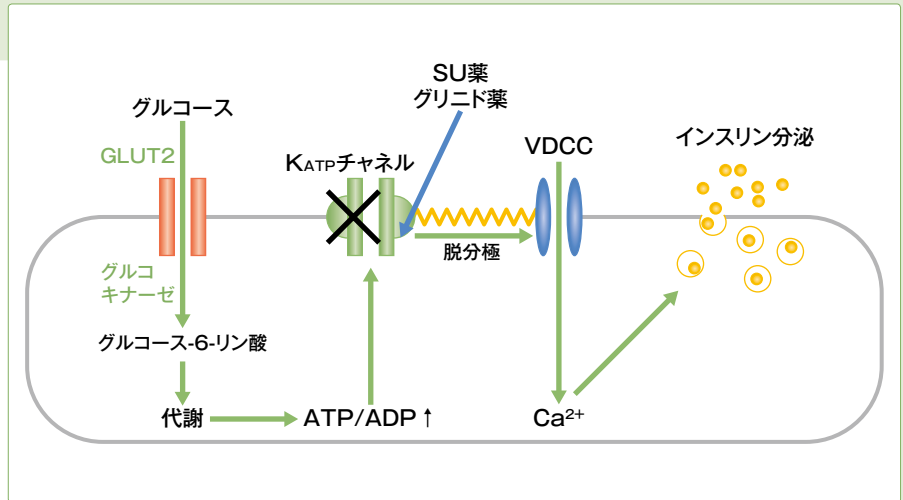


図2 グルコース、SU薬およびグリニド薬によるインスリン分泌メカニズム

ネルに属しチャネルポアを形成するKir6.2サブユニットの2種類のサブユニット、各々4個ずつからなるヘテロ8量体構造をとりチャネル機能を発揮する^{4,5)} (図1)。

膵β細胞でのK_{ATP}チャネルを介するインスリン分泌調節メカニズムは以下の通りである。グルコースが糖輸送担体 (GLUT2) を介して細胞外から細胞内へ取り込まれ、解糖系およびミトコンドリア内での酸化的リン酸化によりATPが産生される。グルコース代謝でATP産生が進む一方、生理的グルコース濃度の条件下では細胞内ADP濃度はほとんど変化せず⁶⁾、結果としてATP/ADP比が増大する。非刺激状態では、膵β細胞のK_{ATP}チャネルはある一定の頻度 (開口率) でチャネルの開口と閉鎖を繰り返しており、細胞内から細胞外へカリウムイオン (K⁺) が一定量放出されることで細胞内・外のK⁺濃度平衡が保たれている。ところが細胞内ATP/ADP比増加によりK_{ATP}チャネルの開口率の低下が起こると、細胞外へのK⁺排出が滞り、細胞内にK⁺が溜まることで細胞膜電位が上昇する。ある一定の電位 (-40mV前後) にまで膜電位が上昇すると、その上昇した膜電位に反応して電位依存性Ca²⁺チャネル (VDCC) が開口する。細胞内と細胞外のCa濃度には著明な濃度差があり (非刺激時細胞内Ca²⁺濃度は約0.0001mM程度、細胞外Ca²⁺濃度は2mM程度)、VDCCの開口により細胞外から細胞内へのCa²⁺流入が起こる。細胞内へのCa²⁺流入刺激により、インスリン分泌顆粒が細胞膜

へ融合し顆粒中のインスリンが放出されることで、結果としてインスリン分泌が惹起される⁷⁾ (図2)。このように膵β細胞におけるK_{ATP}チャネルは、β細胞内でのグルコース代謝変化 (細胞内ATP/ADP比) を感知する代謝センサーであると同時にグルコース代謝変化を電気的信号 (β細胞膜電位変化) に変換する信号変換器の役割を担っており、生理的条件下におけるグルコース刺激によるインスリン分泌において必須の鍵分子となっている。

SU薬およびグリニド薬によるインスリン分泌メカニズム

K_{ATP}チャネルは、上述のようにグルコース刺激時のインスリン分泌に必須であると同時に、さまざまな薬剤の標的蛋白となり、薬効発現に関与している。K_{ATP}チャネルを介して薬効発現する代表的な薬剤にSU薬がある。SU薬は、その薬剤構造にSU構造を有するもので (図3)、1956年、抗菌作用を有するスルホンアミド薬 (2254RP) を基にトルブタミドが開発されたことに端を発する。その後、多くの誘導体が合成されたが、そのインスリン分泌促進機序の詳細に関しては長らく不明のままであった。1995年、Bryanらが、[125I]標識グリベンクラミド誘導体を用いてスルホニル尿素受容体 (SUR1) cDNAを単離し⁸⁾、著者らがKir3.1をプローブとしたホモロジースクリーニングにより新規内向き整流性K⁺チャネル