

# 新しい糖尿病治療薬 9 グルコキナーゼ活性化薬の 現状と展望

中村昭伸<sup>1)</sup>，寺内康夫<sup>2)</sup>

1) 横浜市立大学大学院 医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科学

2) 横浜市立大学大学院 医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科学 教授

グルコキナーゼは、解糖系の最初のステップであるグルコースのグルコース 6-リン酸への変換を触媒する酵素であり、全身のグルコース恒常性を保つうえで重要な役割を果たしている。グルコキナーゼが糖代謝に及ぼす影響を鑑みた場合、グルコキナーゼを活性化させることが糖尿病に対する新たな治療戦略として考えられ、グルコキナーゼのアロステリック部位に結合し、それを活性化する化合物として、グルコキナーゼ活性化薬が開発された。グルコキナーゼ活性化薬は、膵β細胞でのインスリン分泌能増強作用と肝での糖利用亢進作用という二面性を有する新しいタイプの糖尿病治療薬として期待されている。

本稿では、モデル動物などによって明らかとなったグルコキナーゼ活性化薬の作用メカニズムを中心に、膵β細胞量増加薬としてのグルコキナーゼ活性化薬の可能性についても言及する。さらに、最近報告された海外でのグルコキナーゼ活性化薬の臨床データについても概説する。

## グルコキナーゼとは

グルコキナーゼは、解糖系の最初のステップであるグルコースからグルコース 6-リン酸への変換を触媒する酵素であり、膵β細胞、肝、中枢、消化管などの代謝に関与する組織に発現が限局しており、とくに膵β細胞と肝における役割はグルコース恒常性を保つうえで重要である。グルコキナーゼは、4種から成るヘキソキナーゼファミリーの一員であり、ヘキソキナーゼⅣとも呼ばれる。他のヘキソキナーゼと比較してグルコースに対して低い親和性を持ち、酵素反応の産物であるグルコース 6-リン酸によって阻害を受けないという特徴を持っている<sup>1)</sup>。また、反応曲線がシグモイド型を示すことも特徴であり、膵β細胞においてグルコース親和

性の低下が起これば、インスリン分泌のグルコース閾値が増加してグルコース応答性インスリン分泌が低下し、逆の場合はインスリン分泌が増加する(図1)。すなわち、Km値が正常血糖値付近に存在するため、血糖値が低い状態ならばグルコキナーゼ活性が低下してインスリン分泌が抑制されるが、逆に高血糖の場合はグルコキナーゼ活性が上昇してインスリン分泌が亢進される。この性質は、全身の糖代謝の調節に好都合である。このように、膵β細胞においてグルコキナーゼは、グルコース濃度に応じてインスリン分泌量を制御するというグルコースセンサーの役割を果たしている<sup>1,2)</sup>。

一方、肝ではグルコキナーゼの反応が律速となって、グリコーゲン合成や解糖が調節されている<sup>3)</sup>。食事摂取後の血糖上昇によりグルコキナーゼ活性が上昇し、膵β細胞からインスリン分泌が増加すると同時に、肝でグルコースの

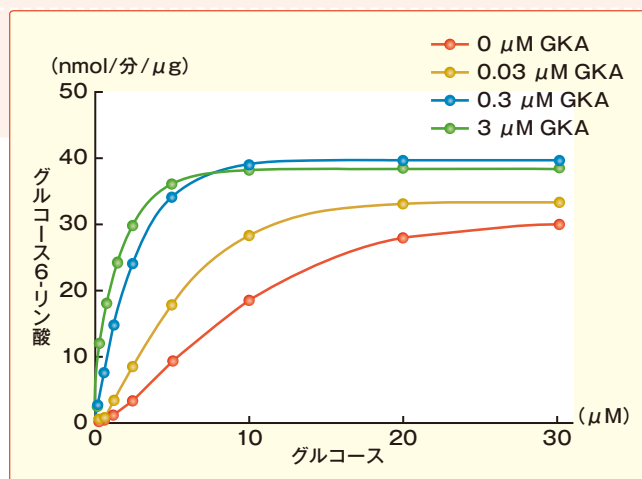


図1 グルコキナーゼ活性化薬 (GSK) によるグルコース反応曲線の変化 (文献16引用改変)

グラフは0, 0.03, 0.3, 3  $\mu\text{M}$  グルコキナーゼ活性化薬存在下での、各グルコース濃度に対するグルコース6-リン酸の産生を示す。グルコキナーゼ活性化薬が存在しない場合のグルコース反応曲線はシグモイド型を示し、グルコキナーゼ活性化薬の投与により濃度依存性にグルコース6-リン酸の産生が上昇する。

取り込みとグリコーゲン合成の増加が起こり、これらの協調作用により血糖値を低下させる。

## 血糖制御におけるグルコキナーゼの重要性

このように、全身のグルコース恒常性を保つうえでグルコキナーゼは重要な役割を果たしているが、血糖制御におけるグルコキナーゼの重要性は、遺伝子改変モデル動物や遺伝子変異を有する症例の蓄積からも理解されてきた。

膵 $\beta$ 細胞特異的グルコキナーゼノックアウトマウスにおいては、ホモノックアウト型では著明な高血糖のため、生後間もなく死亡し、ヘテロノックアウト型では、インスリン値は相対的に低値であるが残存しており、耐糖能異常を呈する<sup>4)</sup>。肝特異的グルコキナーゼノックアウトマウスでは、ホモノックアウト型でも致死ではなく、わずかな血糖上昇を認めるのみであった<sup>5)</sup>。このことより、個体としての耐糖能を主に決定しているのは膵 $\beta$ 細胞のグルコキナーゼであると考えられる。一方、グルコキナーゼ過剰発現マウスは、血糖値の低下を認め、高脂肪食負荷による耐糖能の悪化に対しても抵抗性であった<sup>6,7)</sup>。

ヒトにおいては、現在までに約250近くのグルコキナーゼ遺伝子変異が知られている<sup>8)</sup>。グルコキナーゼ活性低

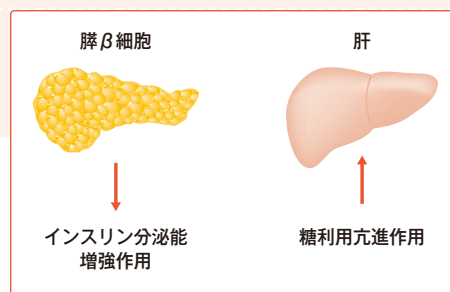


図2 グルコキナーゼ活性化薬の作用

下をきたすヘテロ遺伝子変異はtype 2 maturity onset diabetes of young (MODY 2)であり、インスリン分泌能は低下しているが耐糖能異常は軽度である<sup>9)</sup>。ホモまたは複合ヘテロ遺伝子変異は、重症新生児糖尿病(permanent neonatal diabetes)を引き起こし、永続的なインスリン治療を要する<sup>10)</sup>。反対にグルコキナーゼ活性を上昇させる遺伝子変異は、過剰なインスリン分泌に起因する低血糖を引き起こす<sup>11)</sup>。

## グルコキナーゼ活性化薬とは

先ほど述べたように、グルコキナーゼが糖代謝に及ぼす影響から、グルコキナーゼを活性化させることが糖尿病に対する新たな治療戦略として考えられる。2003年に、グルコキナーゼのアロステリック部位に結合してそれを活性化させる化合物として、初めてグルコキナーゼ活性化薬が報告された<sup>12)</sup>。グルコキナーゼの活性化によってグルコースに対する親和性や $V_{\text{max}}$ が上昇し(図1)、その結果、膵 $\beta$ 細胞ではインスリン分泌の血糖閾値が低下してグルコース応答性インスリン分泌が亢進し、肝ではグルコースの取り込みが増加してグリコーゲン合成や解糖が促進する。このことより、グルコキナーゼ活性化薬は膵 $\beta$ 細胞での“インスリン分泌能増強作用”と“肝での糖利用亢進作用”という二面性を有する、新しいタイプの糖尿病治療薬として期待されている(図2)。

グルコキナーゼ活性化薬は、さまざまな化学構造を有しており、現在報告されている化合物は、炭素中心型、芳香環中心型、アミノ酸中心型、その他の4つに分類されている<sup>8)</sup>。