

II-3

特集 2型糖尿病の新しい治療戦略：新規糖尿病治療薬をどう活用する？

II. GLP-1 受容体作動薬の糖尿病治療における戦略的位置づけ

適した患者像, 適さない患者像

宮川潤一郎, 勝野朋幸, 難波光義
兵庫医科大学 内科学 糖尿病・内分泌・代謝科

GLP-1 受容体作動薬は消化管ホルモンである GLP-1 の生理作用を利用した糖尿病治療薬である。GLP-1 はインクレチン作用を含む多面的な作用を有しており、そのなかには血糖コントロールに有用な作用が複数存在する。GLP-1 受容体作動薬 (GLP-1RA) はこのような作用を発揮する皮下注射薬であるが、血糖改善効果には限界があり、また、薬効や患者の病態、社会的背景などから考えて処方適する場合、適さない症例が存在する。また、同薬は短時間作用型 GLP-1RA および長時間作用型 GLP-1RA に大別され、どちらの処方が望ましいかについても考慮する必要がある。このような観点から、GLP-1RA による糖尿病治療における戦略的位置づけについて考察を試みる。

はじめに

GLP-1 (glucagon-like peptide-1) は消化管ホルモンであり、炭水化物や脂質などの栄養素の経口摂取により主として小腸下部から大腸にかけて存在する L 細胞により分泌される。GLP-1 は膵島細胞に対して複数の生理作用を有しており、β 細胞に対してはインクレチン作用 (グルコース濃度依存性インスリン分泌増強作用) に加えて、インスリン遺伝子発現および蛋白合成促進、糖毒性、酸化ストレス、炎症性サイトカインなどによる細胞死 (アポトーシス) 抑制作用、既存 β 細胞増殖促進および分化・新生誘導作用 (後 2 者はヒトでは未確認) を有している。α 細胞に対しては、グルコース濃度依存性グルカゴン分泌抑制作用も有している。GLP-1 はさらに多面的な生理作用を有してお

り、なかでも、満腹感増強・摂食量減少作用による体重減少、胃排泄運動抑制、脂肪細胞や骨格筋細胞におけるグルコース取り込み促進などの作用は糖尿病における血糖コントロール改善に有用である。さらに、抗炎症作用や動脈硬化作用を有する可能性や阻血再灌流実験モデルにみられる心筋細胞や脳細胞に対するアポトーシス抑制作用などの報告は、大血管症 (障害) における進展抑制作用や予後改善効果が期待される。最近では、糖尿病ないし高血糖下での末梢神経保護作用、腎糸球体保護作用、眼球網膜壁保護作用などの可能性も示されており細小血管障害進展抑制作用も期待されている^{1,2)}。このような GLP-1 の作用は、ホルモンとして内分泌学的な機構のみで発揮されているのではなく、迷走神経求心路を介する神経経路から視床下部への食欲・摂食行動に関わる核への末梢における栄養やエネルギー情報の伝達を介する作用も関わっている。最近では、中枢神経系の GLP-1 シグナルは視床

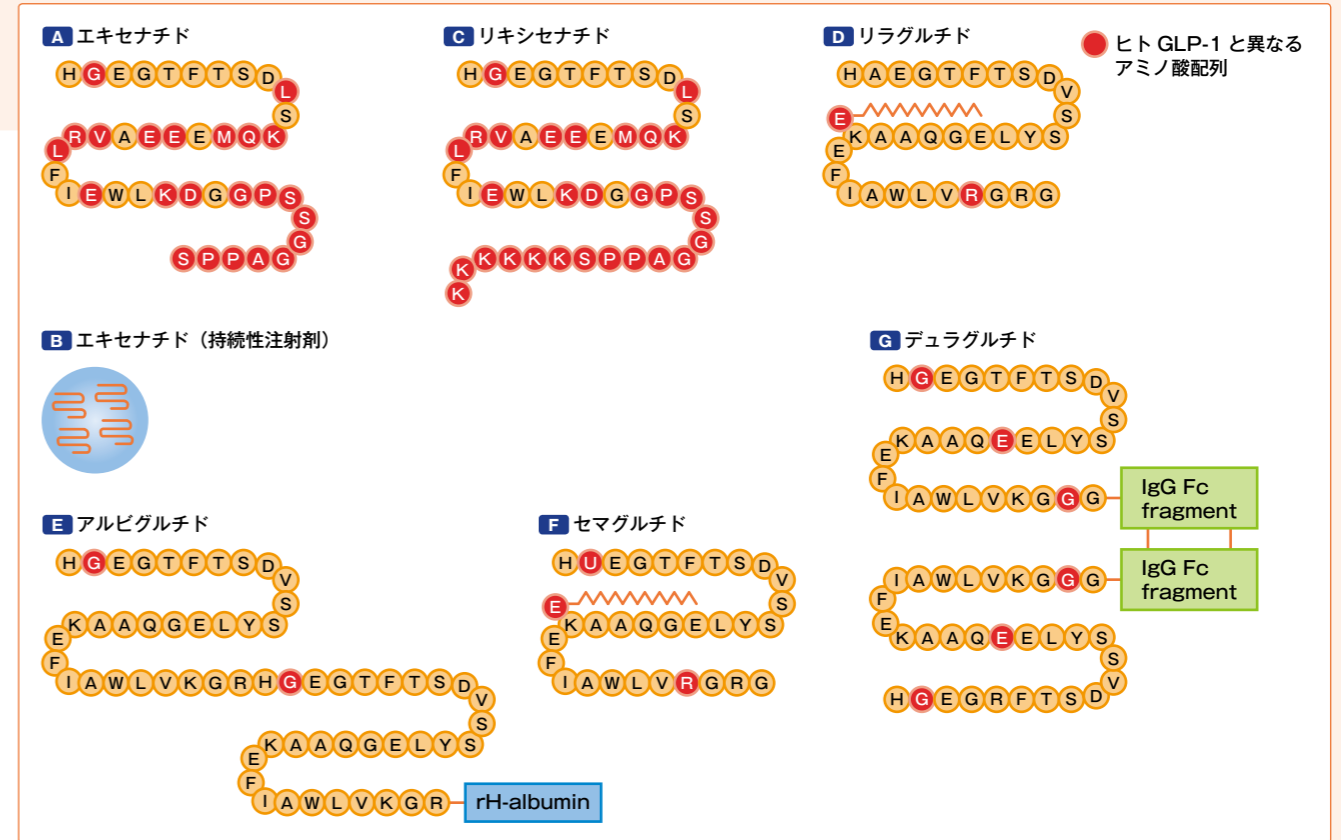


図1 GLP-1 受容体作動薬の構造 (文献4 改変)

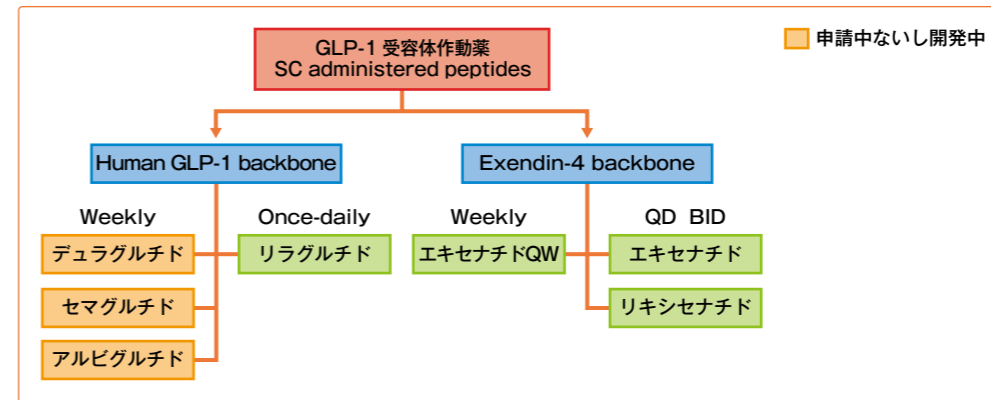


図2 GLP-1 受容体作動薬 (GLP-1RA) の分類 (文献5 改変)

下部より上位の大脳皮質や大脳辺縁系などの食欲・察食行動に関わる神経経路を含めた情報伝達、すなわち、認知調節系 (cognitive control system) にも関わっている可能性も明らかにされており、中枢性の GLP-1 シグナルが食行動を変化させる可能性も存在する³⁾。

GLP-1 受容体作動薬 (GLP-1 receptor agonist; GLP-1RA) は、このような GLP-1 の多彩な生理作用を利用した糖尿病治療薬であり、我が国では、現在 4 種類の GLP-1RA が存在し、今後登場する GLP-1RA はデュラ

ルチド (申請中)、セマグルチド (第 III 相)、アルビグルチド (第 III 相) など週 1 回型 (once-weekly type) の長時間作用型 GLP-1RA である (図 1)⁴⁾。構造的には、アメリカ大 (毒) トカゲの唾腺由来の exendin-4 を骨格とするもの (Exendin-4 backbone) と、ヒト GLP-1 をもとにして DPP-4 抵抗性ないし半減期の延長を獲得させたもの (Human GLP-1 backbone) に大別される (図 2)⁵⁾。一方、薬理的には、GLP-1RA には短時間作用型 GLP-1RA と長時間作用型 GLP-1RA が存在し、両者は薬理作用およ