

4 DPP-4 阻害薬

大澤彩恵子¹⁾ 河盛 段²⁾

1) 大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学 医員

2) 大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学 / 医学部 医学科教育センター 助教

Point 1 DPP-4 阻害薬の作用機序を説明できる。

Point 2 DPP-4 阻害薬の特徴を説明できる。

Point 3 DPP-4 阻害薬の副作用を説明できる。

Point 4 DPP-4 阻害薬と用法について理解できる。

はじめに

2009年、DPP-4阻害薬（dipeptidyl peptidase-4 inhibitor）は10年ぶりの新しいクラスの経口血糖降下薬として糖尿病臨床に登場した。DPP-4阻害薬はインクレチン・エンハンサーとも呼ばれ、これまで使用されてきたSU薬やグリニド薬とは異なる作用機序を有するインスリン分泌促進薬と位置付けられている。

そもそもDPP-4は、インスリン分泌促進作用他を呈する消化管ホルモンであるインクレチンを短時間で不活化する作用を有する。それゆえDPP-4阻害薬はその酵素活性を阻害することで、インクレチンの有効血中濃度を上昇させ、インクレチンの血糖依存性の**インスリン分泌促進作用およびグルカゴン分泌抑制作用**を増強し、血糖改善効果を示す。DPP-4阻害薬は低血糖や体重増加といった副作用が少ないことなどから、その使用は現在急拡大している。とくに日本では、DPP-4阻害薬が現在の経口血糖降下薬の種類別シェアで1位となっており、現在8種類9製剤が使用されている。

本章では、DPP-4阻害薬の作用機序、特徴、注意すべき副作用や処方の実際などについて述べる。

1. DPP-4とインクレチン

DPP-4とは

DPP-4は別名CD26とも呼ばれ、全身のさまざまな組織において細胞膜上に発現している膜貫通型蛋白質である。さらに、DPP-4は細胞膜上の結合部位から切断された状態で、可溶性として血中にも広く分布している。これらの細胞膜上および可溶性のDPP-4はいずれもペプチド分解酵素活性を有し、全身においてさまざまな基質を不活化する作用を呈する。

DPP-4の基質となる物質はサブスタンスPや神経ペプチドY（neuropeptide Y；NPY）など多岐にわたるが、とくにインクレチンとして知られる消化管ホルモンの**GLP-1およびGIP**が病態上重要である。これらインクレチンは

分泌後に組織中や血中のDPP-4によりすみやかに不活化されるため、その血中半減期は1分～数分ときわめて短い。DPP-4阻害薬はこのDPP-4活性を阻害することで、これらのインクレチンの不活化を抑制して有効濃度を維持し、**インクレチン作用による血糖低下効果を増強**させることを目的とした薬剤である。

DPP-4には前述のペプチド分解酵素としての作用以外にも、直接的に免疫細胞に働きかけて免疫賦活化作用を呈することや、脂肪組織から分泌されアディポサイトカインとしてインスリン抵抗性を惹起すること¹⁾など、多面的な作用が報告されている。したがって、DPP-4阻害薬は2型糖尿病の血糖コントロール改善のみならず他のさまざまな疾患における有効性も期待されている。

インクレチンとは

インクレチンとは「**食事摂取に伴い消化管から分泌され、膵β細胞に作用しインスリン分泌を促進するホルモンの総称**」と定義され、臨床的にはGLP-1およびGIPのことを指す。これらは食事摂取時に、GLP-1は下部消化管に分布するL細胞から、GIPは上部消化管に分布するK細胞から分泌される。

インスリン分泌促進作用

GLP-1およびGIPの受容体は全身のさまざまな臓器に発現しているが、糖代謝の面からとくに注目されているのは膵β細胞におけるインスリン分泌促進作用である。

膵β細胞におけるインスリン分泌機構を図1に示す。グルコースが膵β細胞膜表面に発現しているGLUT2（glucose transporter 2）を通じて細胞内に取り込まれ、解糖系・クエン酸回路（citric acid cycle；TCA回路）を経てATP（adenosine triphosphate）が生成される。生成されたATPはK依存性ATPチャネルを閉鎖させ脱分極を起し、膵β細胞膜上に発現している電位依存性Caチャネルを開口する。その結果、細胞外のCa²⁺が細胞内に流入し、それに反応してβ細胞内のインスリン分泌顆粒がβ細胞外に開口放出される。この一連の経路は**惹起経路**と呼ばれている。

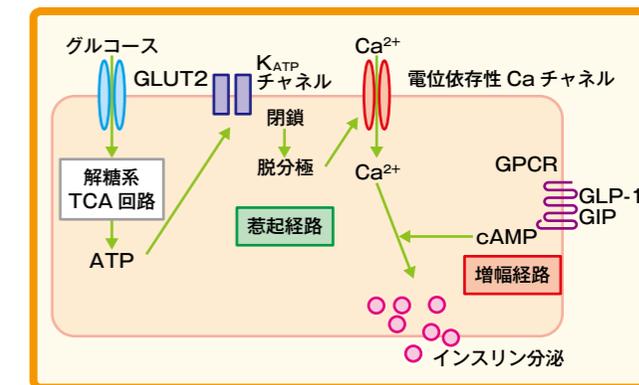


図1 β細胞インスリン分泌機構
GPCR：G蛋白質共役型受容体（G protein-coupled receptor）

一方、GLP-1およびGIPは膵β細胞膜上に発現するG蛋白質共役型受容体（G protein-coupled receptor；GPCR）であるそれぞれの受容体に結合することで、細胞内のcyclic AMP（cAMP）濃度を上昇させ、その結果Ca²⁺によるインスリン分泌顆粒の開口放出を増強する。この作用は惹起経路を増強することから**増幅経路**と呼ばれ、グルコース濃度依存性インスリン分泌を亢進している。

すなわち、インクレチンは惹起経路が働いていないかぎり作動しないことから、後述する「**インスリン過剰による低血糖を起こしにくい**」という、臨床上有用な特徴を有することになる。

グルカゴン分泌の調整

加えてGLP-1はインスリン分泌促進作用だけでなく、血糖上昇作用を持つホルモンであるグルカゴンの分泌を高血糖下において抑制する作用も有している。糖尿病においてグルカゴンは、高血糖時の分泌抑制が認められず逆に分泌が亢進し、肝糖放出の増加により高血糖の一因となることが示されている。2型糖尿病患者においてGLP-1のグルカゴン分泌抑制による血糖低下効果は、インスリン分泌促進によるそれとほぼ同等の寄与であることが示されている²⁾。

一方、GIPは低血糖下におけるグルカゴン分泌促進作用を呈すると報告されており³⁾、低血糖状態からの回復の一助となるとも考えられる。

このようなインクレチンによるグルカゴン分泌調節作用もまた、血糖安定化において重要な役割を担っていると考えられ、糖尿病の病態改善における意義は大きい。