

## 1

特集 DPP-4阻害薬を極める ～有効性と安全性を踏まえた適正使用に向けて～

# DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase-4) 阻害薬開発の歴史

黒瀬 健, 清野 裕

関西電力病院, 関西電力医学研究所

DPP-4はプロリルオリゴペプチダーゼのDPP-4族に属し、N末端から2番目のアミノ酸がプロリンとアラニンであるペプチドから、加水分解によりN末端の2個のアミノ酸を取り除く酵素である。DPP-4族にはFAP, DPP-4, DPP-8, DPP-9のほか、2個の非酵素蛋白質が含まれる。DPP-8やDPP-9は細胞質に存在するため、*in vivo*ではDPP-4阻害薬の効果はほとんどみられない。DPP-4の酵素活性がGLP-1, GIPの分解に働くことが証明され、DPP-4ノックアウトマウスの糖代謝における特性が明らかになり、成長にも問題ないことが明らかにされた。また、GLP-1, GIP受容体ダブルノックアウトマウスにおけるDPP-4阻害薬の効果により、DPP-4阻害薬の糖代謝に及ぼす効果がGLP-1およびGIP分解の阻害によるものであることが示唆された。これらの研究結果からDPP-4阻害薬は臨床的にも有用であることが示唆され、さらにヒトでのDPP-4阻害薬の臨床応用からDPP-4阻害薬の開発は急速に進められることになった。

## はじめに

DPP-4阻害薬の開発の歴史はインクレチンの働きを増強して、血糖値を改善することに成功した歴史である。そもそもインクレチンの歴史の始まりは1921年のインスリン発見より古く、1902年のBaylissとStarlingのセクレチン発見にさかのぼる。また、インクレチン作用の実証は1960年代で、BersonとYalowがノーベル賞を受賞したインスリンのラジオイムノアッセイの開発によって、インクレチン研究は大きく後押しされた。インクレチンとして初めて

発見された生理活性物質はGIPであり、1969～1971年にかけてBrownらがブタの小腸抽出物から42個のアミノ酸からなる胃酸分泌抑制ホルモン (gastric inhibitory polypeptide) として発見した<sup>1,2)</sup>。一方、第2のインクレチンはGLP-1 (Glucagon like peptide-1) で、1983年にBell<sup>3)</sup>らにより明らかにされたグルカゴン前駆体の構造の中にGLP-1が存在すること、またその後GLP-1が血糖依存性にインスリン分泌を促進するインクレチンであることが明らかにされた (図1)<sup>4)</sup>。このような歴史的背景のなかで、本稿ではDPP-4によるインクレチンの分解の発見とその重要性の証明、そして阻害薬の開発へと続く歴史をたどってみたい。

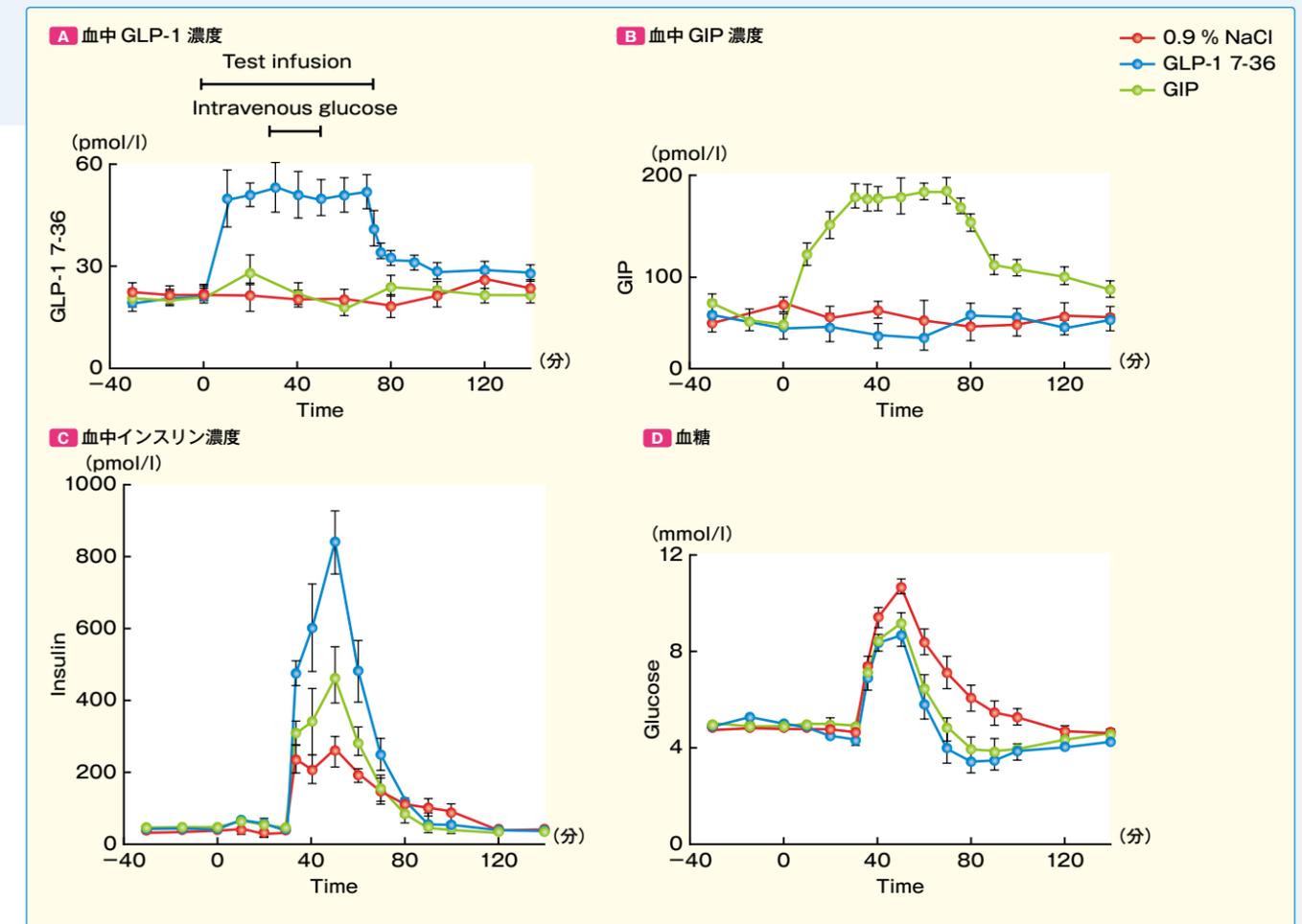


図1 静脈内ブドウ糖負荷をGLP-1およびGIP静脈内投与中に行った際のインスリン分泌と血糖値(文献4)

健康人5名

Test infusion時にGLP-1 7-36は0.32 pmol/kg/分で、またGIPは1.05 pmol/kg/分で投与された。

## DPP-4とその関連酵素

DPP-4はDPP-4族に属する酵素で、プロリルオリゴペプチダーゼにも属している。DPP-4族には4つの酵素が含まれ<sup>5)</sup>、DPP-4, FAP (fibroblast activation protein), DPP-8およびDPP-9, さらに2個の非酵素蛋白質が含まれる。DPP-4族の酵素は蛋白質のN末端にあるX-ProまたはX-Alaの構造 (XはPro以外のいずれのアミノ酸でもよい) を認識して2個のペプチドを切断し、取り除く。

FAPは膜型セリンプロテアーゼのセプラーゼとしても知られているが、DPP-4と同じ第2染色体上に存在し<sup>6)</sup>、760個のアミノ酸からなっている<sup>5)</sup> (図2)。肝硬変や創傷治

癒部位など組織再構築が行われている部位での発現が知られており、アミノ酸組成でDPP-4と48%の相同性が示されている。FAPはendopeptidase活性がありゼラチンやI型コラーゲンを分解することが知られている。

一方、DPP-8は882個のアミノ酸からなり、第15染色体<sup>7)</sup>、DPP-9は863個と892個の2種類の相同体が存在することが知られ、第19染色体上に遺伝子が同定されている (図2)<sup>8)</sup>。DPP-8およびDPP-9ともDPP-4と高いアミノ酸構造の相同性がみられるが、DPP-4とは異なり膜貫通領域の構造がなく、細胞質に存在が限局している。DPP-8とDPP-9の生理的な役割はいまだ十分明らかでないが、*in vitro*の実験ではDPP-4の基質となりうるGLP-1, GLP-2, neuropeptide Y (NPY), peptide YYをも分解することができる。また、DPP-8は*in vitro*でstromal cell-derived