

10

特集 グルカゴン(膵α細胞)はどこまでわかったか

グルカゴン受容体拮抗薬と膵α細胞増殖, アミノ酸輸送体との関連について

岡本はるか
リジェネロン

アメリカではグルカゴン受容体拮抗薬の開発がさかんである。直近20年間、多種のグルカゴン受容体拮抗薬が主に2型糖尿病の臨床試験で検討されてきた。その過程でグルカゴン受容体拮抗薬の薬効性のみならず、安全性懸念も明らかになった。そのため臨床試験まで到達した多くのグルカゴン受容体拮抗薬の開発は中断されているのが実際である。本稿ではグルカゴン受容体拮抗薬開発の経緯と現状を紹介し、グルカゴン受容体拮抗薬の最も深刻であろう安全性懸念である膵α細胞過増殖のメカニズムを概説する。またグルカゴン受容体拮抗薬を一般的な糖尿病以外の病状に適用する可能性についても触れる。

はじめに

グルカゴンのグルカゴン受容体への結合は、グルカゴン受容体の活性化につながる。グルカゴン受容体は肝臓において高レベルで発現し、腎臓、腸平滑筋、脳、脂肪組織において比較的低レベルで発現する¹⁾。肝臓のグルカゴン受容体の活性化は、グリコーゲン分解と糖新生を促進することによってグルコース産生につながる²⁾。肝臓におけるグルカゴン作用阻害は肝グルコース産生の減少と、それに伴う血糖値の降下を誘導することが予測された。そのためグルカゴン過剰分泌が高血糖に寄与する2型糖尿病では、グルカゴン受容体の不活性化が高血糖改善効果をもたらすことが期待された。今となってはグルカゴン受容体の阻害が血糖値降下につながることで、

多くの動物実験および臨床試験で確認されている。たとえばグルカゴン受容体欠損マウスは低血糖を示し、またマウス、サルでのグルカゴン受容体拮抗薬投与は血糖降下を招く。臨床試験においては、多種のグルカゴン受容体拮抗薬が2型糖尿病患者、および健常者の血糖値を低下させた。グルカゴン受容体拮抗薬のさらなる利点は過剰低血糖のリスクが少ないということである。しかしながらこれらの動物実験および臨床試験を通して、グルカゴン受容体拮抗薬の安全性懸念がいくつか明らみに出た。本稿ではアメリカにおけるグルカゴン受容体拮抗薬開発の経緯と現状を紹介し、グルカゴン受容体拮抗薬に伴う安全性懸念のメカニズムを筆者の研究結果も含め概説する。

表1 グルカゴン拮抗薬臨床試験において公開されているデータのまとめ

| 開発薬名 | 開発会社 | 薬種 | 開発状況 | HbA1c改善度 | 血中ALT/AST上昇 | 血中LDLコレステロール上昇 | 血圧上昇 | 体重増加 | 文献 |
|---------------------|----------------|-----------------|--|------------|-------------|----------------|------|------|-----|
| IONIS-GCGRx | Ionis | アンチセンスオリゴヌクレオチド | 2型糖尿病患者169人における第II相臨床試験完了 | 26週で1.4%降下 | ● | | | | 11) |
| RVT-1502 (LGD-6972) | Roivant/Ligand | 低分子化合物 | 2型糖尿病患者166人における第II相臨床試験完了 | 12週で1.1%降下 | ● | | ● | | 7) |
| REMD-477 (AMG477) | REMD | モノクローナル抗体 | 2型糖尿病患者30人における第II相臨床試験完了、結果未発表 1型糖尿病患者150人における第II相臨床試験進行中 | 不明 | ● | | | | 9) |
| LY-2409021 | Lilly | 低分子化合物 | 2型糖尿病患者260人における第II相臨床試験完了後、開発中断 | 24週で0.9%降下 | ● | ● | ● | ● | 4) |
| MK-0893 | Merck | 低分子化合物 | 2型糖尿病患者342人における第II相臨床試験中、開発中断 | 12週で1.5%降下 | ● | ● | ● | ● | 11) |
| PF-06291874 | Pfizer | 低分子化合物 | 2型糖尿病患者206人における第II相臨床試験中、開発中断 | 12週で0.9%降下 | ● | ● | ● | ● | 6) |
| PF-06293620 | Pfizer | モノクローナル抗体 | 2型糖尿病患者における第I相臨床試験完了 | 12週で1.5%降下 | ● | | ● | | 8) |
| LY-2786890 | Lilly | モノクローナル抗体 | 2型糖尿病患者における第I相臨床試験完了 | 不明 | ● | | | | 12) |
| REGN1193 | Regeneron | モノクローナル抗体 | 健常者における第I相臨床試験完了 | 不明 | ● | | | | 23) |

¹¹⁾ <https://professional.diabetes.org/abstract/efficacy-and-tolerability-mk-0893-glucagon-receptor-antagonist-gra-patients-type-2-diabetes> (2020年12月16日参照)

¹²⁾ <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dom.13440> (2020年12月16日参照)

グルカゴン受容体拮抗薬開発の流れ

アメリカでは多くの製薬会社が主に2型糖尿病の新薬としてグルカゴン受容体拮抗薬の開発を試み、少なくとも9薬が臨床試験まで到達している。それらは大まかに、低分子化合物、モノクローナル抗体、アンチセンスオリゴヌクレオチドの3薬種に分類される。低分子化合物では、グルカゴン受容体に対するアロステリック阻害剤と競合阻害剤の開発が報告されている^{3,7)}。モノクローナル抗体には、完全ヒト抗体とヒト化抗体が含まれる^{8,10)}。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、標的蛋白質であるグルカゴン受容体の発現を抑制することによってグルカゴン受容体を低活性化させる¹¹⁾。薬効性および安全性が臨床試験で検討されたグルカゴン受容体拮抗薬の、これまでに公開されている臨床データを表1にまとめた。薬種にかかわらず、グルカゴン受容体拮抗薬は2型糖尿病患者において高血糖改善効果を示す。グルカゴン受容体拮抗薬のさらなる利点は、過剰低血糖のリスクが少な

いということである。ところがグルカゴン受容体拮抗薬には、安全面で多くの問題点がある。2型糖尿病に対しては、安全で効果的な薬剤がすでに多く存在していることもあり、グルカゴン受容体拮抗薬を新たな2型糖尿病薬として開発することは困難となった。その結果、第III相臨床試験まで到達した薬剤は今のところ存在しない。

グルカゴン受容体拮抗薬の安全性懸念

グルカゴン受容体拮抗薬の臨床試験において、最も頻繁に見受けられる異常は肝酵素であるアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) およびアスパラギンアミノトランスフェラーゼ (AST) の血中濃度上昇である。これらの異常は表1にあるグルカゴン受容体拮抗薬すべての臨床試験で報告されている。すなわちグルカゴン受容体拮抗薬による血中ALTおよびAST濃度上昇は薬種にかかわらず起こる。しかしながら、アルカリホスファターゼや総ビリルビンの血中濃度上昇など、肝障害