

インクレチンにもとづく糖尿病治療薬と低血糖： 低血糖により誘発される心血管疾患の発症抑制にも期待

【ポイント】

- *インクレチン関連薬（DPP-4 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬）は、血糖値が高いときのみ、血糖降下作用を発揮することを低血糖クランプ（注）という方法を用いて証明した。
- *インクレチン関連薬が、低血糖時に活性化される交感神経—副腎系を抑制することを発見した。
- *インクレチン関連薬は、低血糖リスクが低いだけでなく、交感神経—副腎系の抑制を介して、低血糖により誘発される狭心症や心筋梗塞の発症の抑制する可能性が示唆された。

注）低血糖クランプ

人工膵臓という機器を用いて行う糖尿病の検査の一種です。人工膵臓に内蔵されたセンサーで血糖値の変化を連続測定しながら、血糖値が4.5 mg/dLになるまでインスリンやブドウ糖を注入します。4.5 mg/dL に到達した際の糖代謝や各種ホルモン分泌を評価します。なお、人工膵臓を用いて血糖値をコントロールしながら段階的に血糖値を低下させていきますので、低血糖に対する安全性は確保されています。

【概要】

関西電力医学研究所 所長／関西電力病院 総長 清野 裕、関西電力医学研究所 副所長 矢部 大介らの研究グループは、インクレチンにもとづく糖尿病治療薬（インクレチン関連薬、DPP-4 阻害薬及び GLP-1 受容体作動薬）が、血糖値が高いときのみ、血糖降下作用を発揮するメカニズムを、低血糖クランプという手法を用いて、日本人2型糖尿病患者で証明しました。さらに低血糖時に活性化される交感神経—副腎系をインクレチン関連薬が抑制することを発見しました。今回の研究により、インクレチン関連薬は、低血糖リスクが低いだけでなく、交感神経—副腎系の抑制を介して、低血糖により誘発される狭心症や心筋梗塞の発症を抑制する可能性に期待がもたれます。

本研究成果は、2016年11月29日に英科学雑誌「Diabetes, Obesity and Metabolism」（オンライン版）で公開されました。

【背景】

糖尿病治療において、重篤な低血糖は、狭心症や心筋梗塞の誘因となるほか、網膜症や腎症に代表される糖尿病合併症や認知症など併存疾患の発症や進展に深く関与することが明らかにされており、克服すべき重要な課題とされています。近年、インクレチンと総称されるホルモンの作用にもとづく糖尿病治療薬（インクレチン関連薬、DPP-4 阻害薬及び GLP-1 受容体作動薬）が、国内外で糖尿病治療を変革しつつあります。インクレチンは、血

糖値が高いときのみ、血糖値を下げるインスリンの分泌を促進し、血糖値を上昇させるグルカゴンの分泌を抑制して、血糖降下作用を発揮します。従って、インクレチン関連薬を単独で用いた場合、低血糖リスクが低いと考えられてきました。

【研究成果】

日本人 2 型糖尿病患者 35 名に対して、ランダム化比較試験を実施し、インクレチン関連薬（DPP-4 阻害薬もしくは GLP-1 受容体作動薬）の 2 週間投与前後で低血糖クランプ試験を行いました。DPP-4 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬共に、血糖値が高い場合には、血糖値を下げるインスリンの分泌を促進し、血糖値を上げるグルカゴンの分泌を抑制する一方、血糖値が低い場合には、インスリンやグルカゴンに対してほとんど影響を及ぼさないことを明らかにしました（表 1）。大変興味深いことに、インクレチン関連薬は、低血糖時に活性化される交感神経—副腎系に關係するコルチゾールやエピネフリン、ノルエピネフリンの分泌を抑制することがわかりました。従来、低血糖により交感神経—副腎系が活性化されると、血行動態や脈拍が変化するため、狭心症や心筋梗塞の原因になると考えられてきました（図 1）。このような結果から、インクレチン関連薬は、低血糖リスクが低いだけでなく、交感神経—副腎系の抑制を介して、低血糖により誘発される狭心症や心筋梗塞の発症の抑制に貢献する可能性が示唆されました。

【波及効果】

わが国の糖尿病患者に占める 65 歳以上の高齢者の割合はすでに 7 割に達しています。高齢者では身体機能や認知機能の低下に伴い、重篤な低血糖症に陥るリスクが高いことから、近年、高齢者糖尿病の血糖コントロール目標が新設されました（平成 28 年 5 月、高齢者糖尿病の治療向上のための日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会）。このような背景から、日本人 2 型糖尿病患者において、インクレチン関連薬が低血糖を起こしにくいメカニズムを証明した本研究結果は、今後、わが国の糖尿病診療における薬剤選択の科学的根拠として重要な位置を占めると考えられます。また、低血糖が活性化する交感神経—副腎系を、インクレチン関連薬が抑制することは、低血糖により誘発される狭心症や心筋梗塞の発症抑制に向けた創薬標的としてインクレチンの重要性を示唆するものであり、今後の研究が期待されます。

【今後の予定】

インクレチン関連薬（DPP-4 阻害薬及び GLP-1 受容体作動薬）がどのようなメカニズムで、低血糖により活性化される交感神経—副腎系を抑制するのは不明であり、今後、動物モデルなどを用いた検討を展開する予定です。

	DPP-4阻害薬		GLP-1受容体作動薬	
	高血糖時	低血糖時	高血糖時	低血糖時
インスリン分泌	促進	影響なし	促進	影響なし
グルカゴン分泌	抑制	影響なし	抑制	影響なし
交感神経—副腎系反応		抑制		抑制

表1 インクレチン関連薬は血糖値が高いときのみ血糖降下作用を発揮

本研究では、インクレチン関連薬（DPP-4 阻害薬及び GLP-1 受容体作動薬）が、血糖値が高いときのみ、血糖降下作用を発揮するメカニズムを、低血糖クランプという手法を用いて、日本人 2 型糖尿病患者では初めて証明しました。さらに、インクレチン関連薬は、低血糖時に活性化される交感神経—副腎系を抑制することを発見しました。

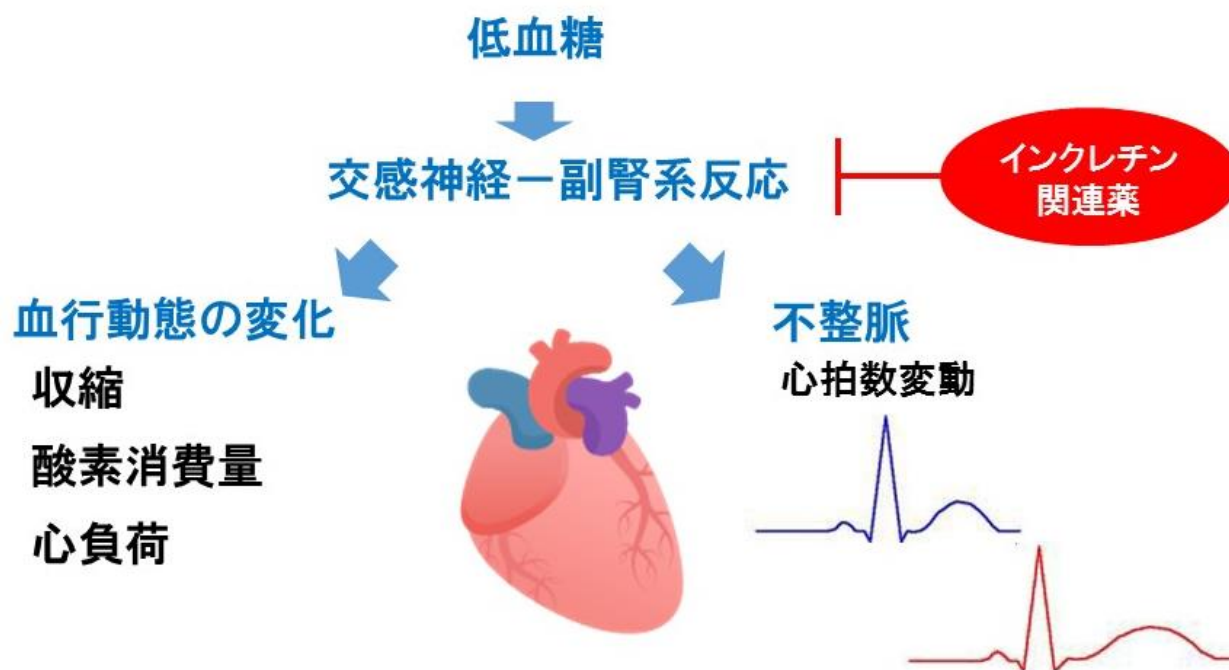


図1 インクレチン関連薬は低血糖が活性化する交感神経—副腎系を抑制：心筋梗塞などの発症抑制に期待

交感神経—副腎系の活性化は低血糖により誘発される狭心症や心筋梗塞の原因と考えられてきた。今回の研究結果から低血糖が活性化する交感神経—副腎系をインクレチン関連薬が抑制することが示され、狭心症や心筋梗塞の発症抑制に期待がもたれる。

【論文タイトルと著者】

論文名

Effects of DPP-4 inhibitor linagliptin and GLP-1 receptor agonist liraglutide on physiological response to hypoglycemia in Japanese subjects with type 2 diabetes: a randomized, open-label, 2 arm parallel comparative, exploratory trial

掲載雑誌

Diabetes, Obesity and Metabolism

著者

Yabe D, Eto T, Shiramoto M, Irie S, Murotani K, Seino Yus, Kuwata H, Kurose T, Seino S, Ahren B, Seino Y

DOI

10.1111/dom.12817

URL

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.12817/full>

【本研究への支援】

本研究は、下記の機関から資金的支援を受けて実施されました。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、Eli Lilly and Company

【連絡先】

関西電力医学研究所 糖尿病研究センター

矢部 大介

E-mail: ydaisuke-kyoto@umin.ac.jp