

2型糖尿病治療薬チアゾリジン誘導体とPPAR γ

黒川 知 則

平成14年度に厚生労働省が発表した糖尿病実態調査では、糖尿病が疑われる人は約740万人、その予備軍まで含めると、患者数は1,620万人にのぼる。平成9年度の同様の調査では、1,370万人であったことから糖尿病患者数は、ここ数年増加していることが考えられる。その中でも2型糖尿病といわれるインスリン非依存性糖尿病(NIDDM)の患者数は増加の一途をたどっている。この主因としては、欧米化した食生活、運動不足、ストレスなどによる肥満の助長との関連が推測される。

2型糖尿病は、インスリンの標的組織(肝臓、骨格筋、脂肪組織)におけるインスリン感受性低下(インスリン抵抗性)とインスリン分泌不全が原因となっている。そのため2型糖尿病の薬物治療は、患者のインスリン分泌能やインスリン抵抗性を考慮して行なわれている。現在、インスリン分泌を促進する薬剤にはスルホニル尿素剤(SU剤)、インスリン抵抗性を改善する薬剤にはチアゾリジン誘導体が汎用されている。これまでにSU剤がインスリン分泌を亢進する作用機序は、詳しく調べられており教科書にも記載されている。今回、チアゾリジン誘導体がインスリン抵抗性を改善する機構がわかってきたので紹介する。

これまで脂肪細胞が余剰のエネルギーを中性脂肪の形で貯蔵する機能をもっていることから、脂肪細胞の増加とその肥大化が肥満や2型糖尿病の引き金となることがクローズアップされてきた。しかし最近、脂肪細胞がインスリン抵抗性に重要な役割を果たしていることが明らかにされてきた。特に成人期の肥満において、肥大化した脂肪細胞から腫瘍壊死因子(TNF α : tumor necrosis factor α)、レジスチン、脂肪酸などのインスリン抵抗性誘導因子が分泌されることが明らかになってきた。これらのインスリン抵抗性因子は、肝臓や骨格筋においてインスリン情報伝達を阻害してインスリン抵抗性を惹起することも解ってきた。こうした研究成果から、肥大化した脂肪細胞の数を減少させる薬剤が2型糖尿病治療に有効であると考えられた。現在、このようなストラテジーによって開発されたチアゾリジン誘導体が2型糖尿病治療薬として脚光を浴びている。すなわちチアゾリジン誘

導体は、肥大化した脂肪細胞のアポトーシスを促進し、TNF α などのインスリン抵抗性誘導因子の分泌を低下させるとともに、未分化の前駆脂肪細胞を小型脂肪細胞に分化させることによってレプチンやアディポネクチンなどのインスリン感受性改善因子の分泌を亢進させる。これまでチアゾリジン誘導体には、トログリタゾンやロジグリタゾンなどの先行薬剤が登場したが、現在臨床では、塩酸ピオグリタゾン(商品名:アクトス)が汎用されている。

核内受容体PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma)は、脂肪細胞において多量に発現しており、脂肪細胞の分化に重要な役割を担っている。また核内でPPAR γ は、RXR(retinoid X receptor)とヘテロダイマー(PPAR γ /RXR)を形成していることが知られている。またチアゾリジン誘導体は、PPAR γ のアゴニストとして、PPAR γ を活性化することが明らかにされている。すなわちチアゾリジン誘導体がPPAR γ /RXRヘテロダイマーに結合すると、このヘテロダイマーは、未分化の脂肪細胞を分化させる遺伝子の上流プロモーター領域PPRE(peroxisome proliferator responsive element)に結合する。その結果、脂肪細胞の分化誘導に関連したタンパク質の遺伝子の転写が開始される。こうしてチアゾリジン誘導体は、分化した脂肪細胞からレプチンやアディポネクチンなどのインスリン感受性改善因子の分泌を亢進させる。

2型糖尿病治療薬として汎用されているチアゾリジン誘導体のターゲットがこれまで儉約遺伝子として知られていたPPAR γ であることは興味深いことである。現在PPAR γ は、脂肪細胞のみならず血管壁、マクロファージ、大腸、リンパ球にも発現していることが知られている。将来、これらの細胞のPPAR γ をターゲットにした薬剤が開発されることになるであろう。

参考文献：日本薬理学雑誌，122，294-324 (2003)