



名前で親しむ 薬の世界

第14回「DPP-4 阻害薬」

糖尿病は、体内の血糖値の調節機能が異常をきたし、血液中の糖の濃度（血糖値）が上昇する病気です。高い血糖値が持続すると、高濃度の糖が腎臓・神経・血管・眼などの様々な全身臓器に悪影響を与えます。そのため、糖尿病には様々な合併症（腎機能低下、感覚障害、四肢の血行不全、網膜症）が生じ、最終的に腎不全や四肢切断、失明という重篤な結果に陥ります。

これらの糖尿病合併症の原因である「高血糖」を治療するために、これまで様々な血糖降下剤が開発されてきました。それらの薬剤の中でも、近年注目を浴びている薬剤が、今回紹介するDPP-4阻害薬です。DPP-4阻害薬は、21世紀に入り沈滞していた新薬開発の現場に、明るい光を投げかけた薬でもあります。

“DPP-4”は、Dipeptidyl Peptidase-4の略です。“Dipeptidyl”はジペプチド（アミノ酸2個が結合したペプチド）、Peptidaseはペプチドを分解する酵素を表す言葉です。DPP-4は、血糖値のコントロールに関わるペプチドホルモンGLP-1（Glucagon-like peptide-1）のペプチド末端からジペプチドを切りとり、GLP-1を分解して不活性化させる作用を持ちます。DPP-4阻害薬は、DPP-4の作用を抑制することでGLP-1の分解を抑制し、GLP-1の不活性化を止めることでGLP-1の作用を強めます。

それでは、GLP-1の作用を強めると、血糖値調節にどのような変化が起こり、血糖値が下がるのでしょうか？

GLP-1は、血糖値調節において2種類の役割を持ちます。一つは、血糖値を下げる作用を持つホルモン「インスリン」の分泌を増やす働きです。もう一つは、血糖値を上げる作用を持つホルモン「グルカゴン」の分泌を減らす働きです。インスリンの作用については、連載第9回（インスリン製剤）の中で説明したので、今回はグルカゴンについて説明します。

グルカゴン（glucagons）という言葉は、「糖」を表す“gluc”と、「導き出す」という意味の

ギリシア語“agon”に由来しています。グルカゴンは、膵臓のランゲルハンス島α細胞から分泌され、肝臓に作用して糖の産生を活発にして、血糖値を上げます。DPP-4を阻害すると、GLP-1の作用が強くなってグルカゴンの分泌抑制が起こり、血糖が上がらなくなるのです。

DPP-4阻害薬以前に、主に用いられていた血糖降下剤はSU剤（sulfonylurea構造をもつ化合物）でした。しかし、SU剤はDPP-4阻害薬とは異なり、インスリン分泌を高める作用だけしか持っていません。DPP-4阻害薬は、開発当初から「インスリン分泌作用とグルカゴンの分泌抑制作用を合わせ持つ、SU剤よりも優れた血糖コントロールが可能な薬」と期待されました。そして、その期待通り、DPP-4阻害薬は臨床試験で優れた効果を示しました。DPP-4阻害薬は海外で大ヒットし、いわゆる「ブロックバスター」の仲間入りをしました。そして、現在では、日本でも2種類（商品名としては3つ）のDPP-4阻害薬が発売されています。

それでは、これらの商品名の由来を見てみましょう。ジャヌビア（MSD、一般名 シタグリプチンリン）は、“JANUS”（ヤヌス、ローマ神話に登場する2つの顔を持つ神）とvia（経由）を組み合わせて命名されました。インスリン分泌増加とグルカゴン分泌低下という2つの作用を合わせ持つ姿を、「2つの顔を持つ神様」に例える感覚には、とてもロマンを感じます。ジャヌビアと同じく、シタグリプチンリンを成分とするグラクティブ（小野薬品）は、「GLP-1の活性（activity）を保持する」という言葉の下線部を組み合わせで命名されました。また、日本で2番目に発売されたDPP-4阻害薬、エクア（ノバルティスファーマ、一般名 ビルダグリプチン）は、“Equal, Equality”（等しい、平等）と“Quality”（質）の掛けあわせで命名されました。これも、GLP-1がインスリンとグルカゴンの両方に働くことを意識したネーミングで、「薬剤がこれら2つのホルモンの作用と質をバランスよく保つ」という意味を表しています。

■Profile

某企業で、薬効薬理、安全性薬理を担当。この道十数年のベテラン(?)研究者。薬作り職人という筆名で、薬についてのWebサイトやブログを執筆中。趣味は全国の観光地のミニ提灯集め。Twitterアカウントはdrug_discovery。「薬作り職人のブログ」<http://kentapb.blog27.fc2.com/>