

心血管病におけるインクレチン療法の可能性

佐賀大学医学部循環器内科 尾山純一 野出孝一

2型糖尿病は心血管病において重要な危険因子であり、糖尿病の世界的な広がりに伴う患者の増加は、糖尿病の死亡原因の最上位に位置する合併症としての心血管病の拡大と相俟って、喫緊の問題となっている。近年、GLP-1 (glucagon-like peptide-1) アナログ製剤や DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬などインクレチンホルモンを利用した治療薬が開発され、臨床の現場でも使用されるようになってきている。

GLP-1 は血糖依存的にインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制する。さらに、空腹感を抑え、食欲を抑制することで、さらに血糖コントロールに寄与する機序を持つ。DPP-4 は GLP-1 を賦活化させる酵素であることから、DPP-4 阻害薬は比較的生理活性レベルに近い状態で GLP-1 を長時間作用させる効果を有する。インクレチンホルモンを用いたインクレチン療法は、従来の糖尿病薬と比較し低血糖を生じることなく血糖を容易にコントロールできるようになったが、これらの作用に加えて心血管にたいして保護的に働く可能性が示唆されている。

最近我々は GLP-1 アナログであるリラグルチドが、ヒト臍帯静脈内皮細胞において TNF- α により誘導される酸化ストレスを軽減し、転写因子である NF- κ B を抑制、さらに抗酸化酵素を増加させることも明らかにした (1)。最初に開発された DPP-4 阻害薬であるシタグリプチンは、アポ E ノックアウトマウスにおいて高脂肪食負荷による動脈硬化進展を抑制した (2)。以上の事から、インクレチン関連薬は、糖尿病における血糖管理という側面とは別に抗動脈硬化作用を有する可能性が示唆された。さらに、DPP-4 を阻害すると、糖尿病ラットにおける拡張不全を改善することが報告されている (3)。また、2型糖尿病患者に対してシタグリプチンを投与すると、血管内皮前駆細胞 (EPC) が増加することが報告されている (4)。現在までに、インクレチン療法は心血管病に対して有益に働く可能性を示唆する知見が厚借りつつ有る。

しかしながら、ヒトにおいて実際に有益性を示す知見は多くなく、いくつかの報告も少数例での検討であったり非ランダム化試験であるなど、まだ確立したデータはないのが現状である。

それ故、我々は現在 PROLOGUE 試験を行なっている。本試験は、2型糖尿病患者を対象に、シタグリプチンを投与し血糖をコントロールすることで頸動脈プラークの進展に効果を認めるか否かを頸動脈エコーを用いて評価する他施設共同ランダム化試験である (対照群として従来の経口糖尿病薬を使用)。さらに、本研究では、心血管イベントの発症や心血

管病と相関が深いバイオマーカーや FMD を用いた血管内皮機能の評価もサブスタディーとして併せて行なっている。本研究での結果は、インクレチン製剤の心血管病への新たな可能性を示すデータとなるかもしれない。

総括

動物実験や前臨床研究では、インクレチン療法は多面的な心血管保護作用を示している。そして現時点で特に不利益な作用は報告されていない。しかしながら、高齢者や長期使用の安全性に関してはまだ確立されたわけではない。心血管病リスクファクター、血管や心臓にする GLP-1 アゴニストや DPP-4 阻害薬の作用の多くが心血管病の危険を減らす可能性を示唆していることから、現在進行中の多くの臨床研究の結果が、今後のインクレチン療法の 2 型糖尿病及び心血管病に対する新たな治療の礎になる可能性を秘めている。

1. Shiraki A, et al. The glucagon-like peptide 1 analog liraglutide reduces TNF- α -induced oxidative stress and inflammation in endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2012;221:375-82.
2. Matsubara J, et al. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, des-fluoro-sitagliptin, improves endothelial function and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:265-76.
3. Shigeta T, et al. Dipeptidyl peptidase-4 modulates left ventricular dysfunction in chronic heart failure via angiogenesis-dependent and -independent actions. *Circulation*. 2012;126:1838-51.
4. Fadini GP, et al. The oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin increases circulating endothelial progenitor cells in patients with type 2 diabetes: possible role of stromal-derived factor-1alpha. *Diabetes Care*. 2010;33:1607-9.