

核内受容体 PPAR ファミリーと 2 型糖尿病

— PPAR を標的とした創薬戦略 —

福岡大学薬学部 衛生化学教室

松末 公彦

【はじめに】

平成 14 年度、厚生労働省の調査において、日本人の糖尿病患者数は約 740 万人と推定され、今後も増加の一途をたどることが予想される。2 型糖尿病は、インスリン作用不足によって慢性的に高血糖が持続している疾患である。インスリン作用不足とは、“膵臓からのインスリン分泌不足”と末梢組織でインスリンが効きにくくなる“インスリン抵抗性”から成り立つ。我が国の 2 型糖尿病の成因は両方に由来している場合がほとんどである(図 1)。

Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) は、核内転写因子であり、後述するようにリガンドとして特定の化合物と結合できる受容体様の性質を併せ持つ。近年、核内受容体 PPAR は、多くの製薬

企業から 2 型糖尿病を始めとする生活習慣病治療薬の標的因子として脚光を浴びている。その発端は、既存のインスリン抵抗性改善薬、チアゾリジン誘導体ピオグリタゾン(武田薬品工業)及びロシグリタゾン(グラクソ・スミスクライン)が PPAR γ に対して極めて高い親和性、特異性を示すリガンドであったことであり、このことは両薬のインスリン抵抗性改善作用が PPAR γ を介して発揮されていることを意味するに他ならない。本稿では、PPAR の生理機能、2 型糖尿病との関連性、そして近年開発競争が激化している PPAR を標的とした経口糖尿病薬について最新の報告をもとに概説する。

【核内受容体 PPAR とは】

PPAR には、現在までに α 、 δ (β)、 γ の 3 つのサブタイプの存在が報告されているが、いずれも細胞内で転写因子として機能している(図 2)。転写因子とは、ゲノム DNA に結合し、必要時、遺伝子の転写を開始あるいは転写の程度を調節する一連のタンパクである。この際、PPAR は、ゲノム DNA 上の PPAR- 応答配列 (PPRE) と呼ばれる特定の DNA 塩基配列に特異的な結合を示す。一方、PPRE への結合には、別の転写因子 retinoid X receptor (RXR) との 2 量体の形成が必要である。RXR 自身も 9 シスレチノイン酸をリガ

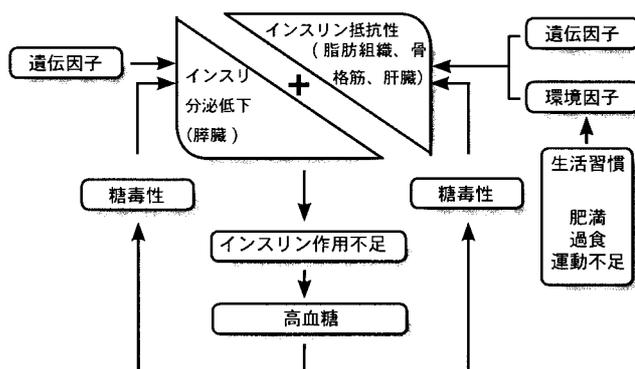


図 1 2 型糖尿病の成因(文献 1 より引用)

2 型糖尿病の病態は、インスリン作用不足が起きて、高血糖となった状態である。高血糖状態が持続すると、糖毒性が起き、インスリン分泌は低下し、インスリン抵抗性はさらに悪化する悪循環を形成する。この場合のインスリン分泌不足とは、1 型糖尿病の膵 β 細胞破壊に基づく絶対的インスリン欠乏とは異なる意味である。インスリン分泌不足は、遺伝因子により、インスリン抵抗性は、遺伝因子と共に環境因子により規定されている場合が多い。

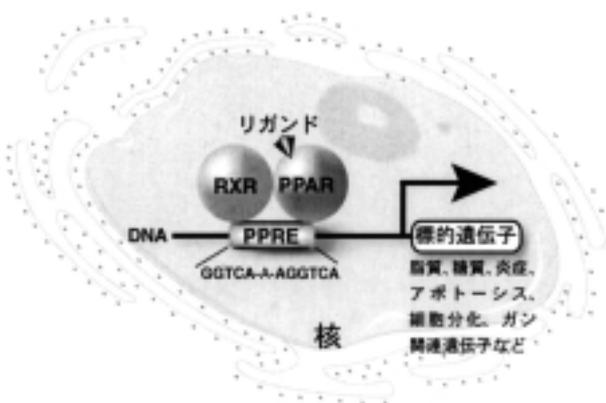


図 2. 核内受容体 PPAR は、リガンド応答性転写因子として、リガンドの結合により標的遺伝子の転写を促進する。

表 1 各 PPAR サブタイプ の組織発現パターンとリガンド

| PPAR サブタイプ | 主要発現組織 | 内因性リガンド | 外因性リガンド |
|---------------------|------------------------|---|------------|
| PPAR α | 肝臓、心臓、 小腸、腎臓 | 8(S)-HETE | WY-14643 |
| PPAR β/δ | ほぼ全ての組織 | プロスタサイクリン | GW501516 |
| PPAR γ | 脂肪組織、大腸、 マクロファージ、胎盤 | 15-d-PGJ ₂ 、 9-HODE/13-HODE | チアゾリジン系化合物 |

8(S)-HETE; 8S-hydroxyeicosatetraenoic acid, 15-d-PGJ₂; 15 deoxy-12, 14 delta-prostaglandin J₂,
9-HODE: 9-hydroxy-10,12-octadecadienoic acid,13-HODE; 13-hydroxy-9,11-octadecadienoic acid

ンドとする転写因子であるが、PPAR に対しては PPRE への確実な結合のための補助的な役割を持っている。PPRE に結合した PPAR は、各サブタイプ特異的なリガンドの結合により活性化され、下流遺伝子の転写を促進する (表 1)。PPAR によって転写が制御されている標的遺伝子には、糖質・脂質関連遺伝子が多く、このことが生活習慣病の創薬研究の対象として注目される理由の一つである。

【PPAR ファミリーの生理機能と 2 型糖尿病との関連性】

多様な PPAR の生理機能の中で 2 型糖尿病の病態と関連深い、糖、脂質代謝関連の機能を紹介する。

PPAR α

PPAR α は、脂肪酸の β 酸化に関与する一連遺伝子群を制御している。PPAR α の活性化は、 β 酸化を促進し、肝臓からの VLDL (very low-density lipoprotein) の分泌を低下させ、血中の中性脂肪を低下させる。それゆえ PPAR α は、高脂血症薬の標的として注目されている。高脂血症薬のクロフィブレート系薬剤は、PPAR α に直接結合するリガンドではないものの、間接的に PPAR α を活性化する。

PPAR β

これまで他の PPAR サブタイプに比べ PPAR β の機能については、ほとんど未解明なままであった。最近、グラクソ・スミスクライン社で開発された PPAR β の選択的リガンド GW501516 を用いて、インスリンの主要な標的組織である骨格筋において PPAR β の役割が解析された (2)。GW501516 投与マウスは、骨格筋における脂肪酸の β 酸化の亢進が認められ、高脂肪食負荷での基礎代謝は亢進し、体重増加が抑制された。興味深いことに GW501516 投与によりインスリン抵抗性の改善が認められている。一方、脂肪組織に PPAR β を過剰発現させたトランスジェニックマウスも同様に脂肪組織の β 酸化が上昇しており、脂肪蓄積の減少が認められた (3)。これらの結果より PPAR β は、脂肪酸の β 酸化に関与する遺伝子を制御しており、脂肪酸の分解及びエネルギー代謝への関与が示唆される。さらに他の PPAR β の機能に関する報告としては、脂肪細胞の分化過程における PPAR β の役割についての検討が為され、PPAR β は、次に説明する PPAR γ と協調的に成熟脂肪細胞への分化を促進している結果が示された (4)。

PPAR γ

PPAR γ は、2 型糖尿病との関連性が最も明らかになっているサブタイプである。

・ PPAR γ は、前駆脂肪細胞から成熟脂肪細胞への分化に必須な転写因子である。

肥満は、脂肪細胞の過剰な脂質蓄積による肥大化及びその細胞数の増加としてとらえることができる。PPAR γ は、脂肪細胞への分化に必須なマスターレギュレーターであり、脂質蓄積及び細胞数の増加に関与する。例えば、脂肪細胞への分化能を持たない線維芽細胞に PPAR γ を強制発現させ、PPAR γ のリガンドと共存させることにより、過剰な脂質蓄積が認められ、異種細胞である脂肪細胞に分化する (5)。

・PPAR γ は、インスリン感受性を調節する。

チアゾリジン誘導体 (TZD) ピオグリタゾン 及びロシグリタゾンは、PPAR γ に直接結合するリガンドであることから、少なくともそのインスリン抵抗性改善効果の一部は、PPAR γ を介していることが示唆される。ではどのように TZD が PPAR γ を介してインスリン抵抗性改善効果を発揮しているのか？

インスリン依存的な血中グルコースの取り込みにおいて、骨格筋は主要な臓器である。それゆえ、インスリン抵抗性に伴う高血糖の改善には骨格筋におけるインスリン抵抗性の改善が重要と考えられているが、骨格筋において、PPAR γ の発現レベルは低い。近年 TZD は、脂肪組織特異的に生産される分泌タンパク、アディポネクチンにより、間接的に骨格筋のインスリン抵抗性を改善するとのメカニズムが提唱された (6)。この仮説は、ピオグリタゾンによる脂肪組織の PPAR γ の活性化がアディポネクチンの発現及び脂肪組織からの分泌を増加させ、このアディポネクチンが骨格筋に作用するというものである (図 3)。事実、アディポネクチンのプロモーター領域には、PPRE が存在しており PPAR γ による直接的な発現調節が示唆されている (6)。またアディポネクチンは、骨格筋のインスリン抵抗性改善効果を持ち (7)、近年、骨格筋でのアディポネクチンの効果を裏付けるようにアディポネクチンレセプターが骨格筋から同定された (8)。一方、骨格筋特異的に PPAR γ が欠損したマウスは、インスリン抵抗性を示した。このことは、低レベルの発現であっても骨格筋の PPAR γ は、インスリン抵抗性の悪化に対する防御因子として機能していることを意味する (9, 10)。よって、TZD が直接的に骨格筋に作用している可能性も否定できない。

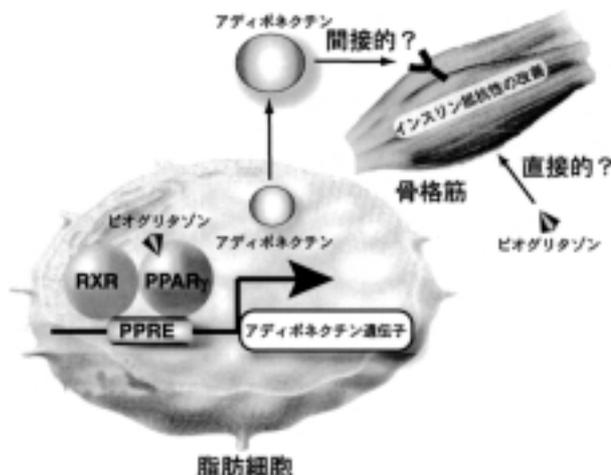


図 3. アディポネクチンによる骨格筋のインスリン抵抗性の改善

PPAR γ は、アディポネクチン遺伝子プロモーター領域の PPRE に結合し、ピオグリタゾンによって活性化された PPAR γ がアディポネクチンの発現量を上昇させる。血中アディポネクチンは、骨格筋のレセプターに結合し、インスリン抵抗性を改善する。一方、ピオグリタゾンが直接的に骨格筋の PPAR γ を活性化している説もある。

・肝臓の PPAR γ は、脂肪の蓄積を促し脂肪肝の形成に関与する。

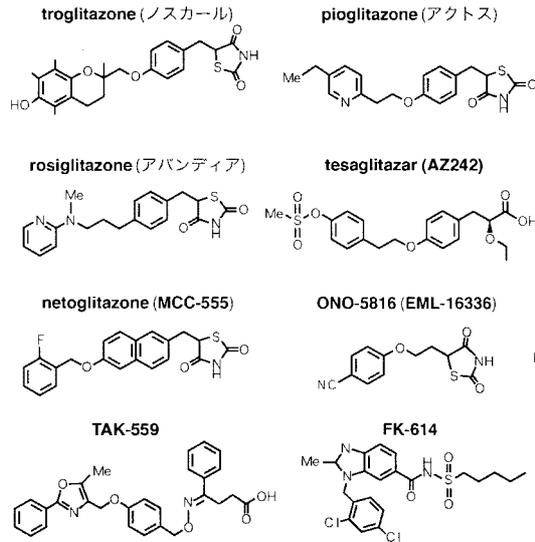
肥満による 2 型糖尿病においては脂肪肝を併発している症例が認められる。本来正常な肝臓における PPAR γ の発現は、極めて低レベルである。しかしながら、2 型糖尿病モデルマウスに併発する脂肪肝においては、PPAR γ の発現が著しく上昇しており、この PPAR γ が脂肪肝の形成を促進していることが明らかにされた (11)。またヒトの脂肪肝患者においても PPAR γ の発現上昇を示した結果が報告された (12)。これらの結果は、これまで PPAR γ の発現量の多い脂肪組織が TZD の標的組織として最重要視されてきた事実新たな標的組織の存在を提起する。

【次世代インスリン抵抗性改善薬の開発競争】

現在日本で認可されているインスリン抵抗性改善剤はピオグリタゾンのみであるが、開発途中の化合物は 10 品目を越える (表 2、図 4)。これら次世代インスリン抵抗性改善剤の開発のコンセプトは、1) 第 1 世代の TZD でみられた体重増加・浮腫などの副作用の軽減に加え、2) 強力な血糖低下、さらに、3) 中性脂肪低下や HDL コレステロール (善玉コレステロール) の増加などの脂質改善作用を併せ持つことで動脈硬化症などの抑制が考慮されている。近年の新しいインスリン抵抗性改善薬の方向性としては、PPAR γ のみならず PPAR α への親和性も高められたデュアルリガンドである。これは、既述したように PPAR α 活性化による抗高脂血症作用を狙ったものである。

ネトグリタゾンは、PPAR γ 結合親和性はロシグリタゾンの 1/10 で活性化作用は弱いにもかかわらず、血糖降下作用はロシグリタゾンより強力であった。よってネトグリタゾンには PPAR γ 以外の作用メカニズムが

図 4 チアゾリジン及び非チアゾリジン系インスリン 表 2 インスリン抵抗性改善薬の販売・開発状況¹⁾ (文献 13 より引用)
 抵抗性改善薬



| 薬品名 (商品名・治験番号) | 会社名 | 開発段階 | | |
|-----------------------|-----------|--------|-------------|-------------|
| | | 日本 | 米国 | 欧州 |
| トログリタゾン(ノスカル) | 三共 | 発売中止 | 発売中止 | 発売中止 |
| ピオグリタゾン(アクトス) | 武田薬品 | 発売 | 発売 | 発売 |
| ロシグリタゾン(アバンディア) | GSK | 申請中 | 発売 | 発売 |
| ネトグリタゾン(MCC-555) | 三菱ウェルファーマ | フェーズII | フェーズII | フェーズII |
| FK-614 | 藤沢薬品 | フェーズII | フェーズII | — |
| KRP-297 (MK-767) | 杏林、万有 | フェーズII | フェーズIII(中断) | フェーズIII(中断) |
| BMS-298585 | ブリストル | フェーズII | フェーズIII | — |
| CS-011 | 三共 | — | フェーズII | — |
| ラグリタザール(NH-622) | ノボルディスク | — | — | フェーズII |
| テサグリタザール(AZ242) | アストラゼネカ | フェーズI | — | フェーズII |
| TAK-559 ²⁾ | 武田薬品 | フェーズI | フェーズII | フェーズII |
| R483(Ro205-2349) | 中外製薬 | フェーズI | フェーズI | フェーズII |
| K-111(BM17.0744) | 興和 | フェーズI | — | フェーズI |
| GW590735 | GSK | — | フェーズI | — |
| ONO-5129 | 小野薬品 | 臨床準備中 | 臨床準備中 | — |
| TY-51501 | トーアエイコー | 前臨床 | — | — |
| NS-220* | 日本新薬 | 前臨床 | 前臨床 | 前臨床 |

1) 2003 年度の状況 2) 2005 年度 開発中止を発表 *高脂血症を対象に開発予定

推測されている。KRP-297 は、動物の長期試験で腫瘍発現が確認されたため、海外での開発計画が中止された。FK-614 は非 TZD 系のベンズイミダゾール誘導体の化合物で、血中トリグリセリドレベルを強力に低下させ、2 型糖尿病モデルマウスにおいてピオグリタゾンより 15 倍強力な血糖降下作用を示した。武田薬品の次世代 PPAR α および PPAR γ のデュアルアゴニスト作用を有する非 TZD であるオキシミノアルカノン酸誘導体 TAK-559 は、ピオグリタゾンに次ぐ大型新薬として期待を寄せられていたものの、近年、肝機能障害の出現により開発中止された。

【PPAR を標的とした創薬の問題点と展望】

ピオグリタゾンは、多くの優れた有用性の反面、重篤な副作用として浮腫またはそれに伴う心機能障害が比較的高頻度に報告されている。それゆえ、2000 年 10 月厚生労働省は、緊急安全情報の配布を指示した。浮腫の惹起は、TZD に共通したものとして認識されていたが、近年、この浮腫発生の分子メカニズムが解明された。ピオグリタゾンの投与は、腎臓の局所に存在する細胞の PPAR γ を活性化し、直接的に Na⁺ チャネル (epithelial Na⁺ channel: ENaC γ) の発現上昇を促すことで、Na⁺ 再吸収率の上昇に伴う体内ナトリウムの増加を招く (14)。結果的にこの報告は、今後市場に増加することが予想される PPAR を標的とした製剤への問題点を提起した。すなわち、PPAR リガンド製剤の場合、標的である PPAR に対する特異性・親和性は極めて高いものの、抗糖尿病効果とは無関係な組織、細胞に発現する PPAR も同時に活性化する可能性がある。これら活性化 PPAR は、上記の様な抗糖尿病効果とは無関係な遺伝子の発現を誘導し、時として重篤な副作用を引き起こす可能性が高い。今後どのように PPAR を介した目的外のシグナルの活性化を抑え、抗糖尿病効果の特異性を高めるかが重要な課題である。

【参考文献】

1. 佐倉 宏 2 型糖尿病の成因. *Mebio* **21**:16 (2004)
2. Tanaka T. *et al.* Activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta induces fatty acid beta-oxidation in skeletal muscle and attenuates metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**:15924-15929 (2003)
3. Wang YX. *et al.* Peroxisome-proliferator-activated receptor delta activates fat metabolism to prevent obesity. *Cell* **113**:159-170 (2003)
4. Matsusue K. *et al.* PPARbeta/delta potentiates PPARgamma-stimulated adipocyte differentiation. *Faseb J* **18**:1477-1479 (2004)
5. Tontonoz P. *et al.* Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell* **79**:1147-1156 (1994)
6. Iwaki M *et al.* Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors.

Diabetes **52**:1655-1663 (2003)

7. Tomas E. *et al.*. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**:16309-16313 (2002)
8. Yamauchi T. *et al.* Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* **423**:762-769 (2003)
9. Norris AW *et al.* Muscle-specific PPARgamma-deficient mice develop increased adiposity and insulin resistance but respond to thiazolidinediones. *J Clin Invest* **112**:608-618 (2003)
10. Hevener AL *et al.* Muscle-specific Pparg deletion causes insulin resistance. *Nat Med* **9**:1491-1497 (2003)
11. Matsusue K. *et al.* Liver-specific disruption of PPARgamma in leptin-deficient mice improves fatty liver but aggravates diabetic phenotypes. *J Clin Invest* **111**:737-747 (2003)
12. Nakamuta M *et al.* Evaluation of fatty acid metabolism-related gene expression in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med* **16**:631-635 (2005)
13. 特集インスリン抵抗性改善剤. *New current* **14** (2003)
14. Guan Y. *et al.* Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPARgamma stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat Med* **11**:861-866 (2005)