

6

特集 経口血糖降下薬の温故知新

DPP-4阻害薬～DPP-4の正体はT細胞表面抗原CD26だった～

麻生好正

獨協医科大学 内科学(内分泌代謝) 主任教授

DPP-4阻害薬が登場して10年以上が経過した。欧米の2型糖尿病患者に比し、肥満度が低く、初期インスリン分泌不全を特徴とする日本人2型糖尿病患者では、DPP-4阻害薬は効果的であり、第一選択薬としても併用薬としても汎用されている。筆者らは、血清可溶性DPP-4/CD26値がDPP-4阻害薬の血糖改善効果と関連することを明らかにして、高度肥満者ではDPP-4阻害薬の効果が減弱し、後期高齢者では増強されることを報告した。単独投与では低血糖のリスクは低く、体重にニュートラル、腎不全患者に投与可能、などの点から、腎障害の多い高齢糖尿病患者には、とくに適した薬剤である。大規模臨床試験により心血管疾患、腎疾患に対する安全性も証明された。本稿は、まさに温故知新からDPP-4の正体に迫り、DPP-4阻害薬の糖尿病治療における今後の役割についても概説する。

DPP-4の温故知新～DPP-4を遡るとそれはCD26であった～

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) は1回膜貫通型のII型膜上蛋白(N末端が細胞質内に存在する)であり、細胞膜上に2量体として存在する^{1,2)}。また、N末端から630番目のセリン残基を活性の中心としたセリンプロテアーゼの性質を有する。構造的には、766個のアミノ酸残基よりなり、細胞質内には6つのアミノ酸残基のみと短く、大部分が細胞外に存在して、そこに活性ドメインを有しているアンカー蛋白に分類される^{1,2)}。主に3つのドメインがあり、①種々の基質を分解して不活化させるプチダーゼ作用を有する catalytic lesion, ②アデノシンデアミナーゼ、細胞外マトリックス、caveolin-1などと結合する cysteine-rich lesion, ③糖化修飾を受ける glycosylated lesion から構成されている(図1)。

DPP-4は、元来は、細胞表面マーカーであるCD26として同定された分子であり、とくに活性化されたT細胞で

その発現が強く誘導され、T細胞共刺激分子としての役割を果たしている^{1,2)}。CD26はT細胞以外にも胸腺細胞、B細胞、NK細胞などの他の免疫細胞にも発現している。DPP-4は1回膜貫通型蛋白であるが、一部、細胞質および膜貫通ドメインを欠いた可溶性(soluble DPP-4/CD26)が血液など体液中に存在している。可溶性DPP-4は、膜型DPP-4のN末端39番目のセリン残基で切断(shedding)された40～766残基からなるが、構造の一部で糖鎖修飾を受けるため、その分子量は約11万になる^{3,4)}。

DPP-4は、標的基質ペプチドのアミノ基側末端から2番目のプロリンあるいはアラニン残基を認識し、C末端側のアミノ酸残基との間のペプチド結合を加水分解することでジペプチドを切りだし、大概是基質ペプチドの作用を不活化させる。生体内には、インクレチン(GLP-1, GIP)以外にも多くの基質ペプチドが存在する。とくに、ケモカインはDPP-4により強く調節されるが、主なものとして、CCL11 (Eotaxin), CCL22 (MDC), CXCL10 (IP-10), CXCL12 (SDF-1 α)が挙げられる^{1,2)}。その他に, neuro peptide Y, substance P, peptide YYなどもDPP-4の標的基質となる²⁾。

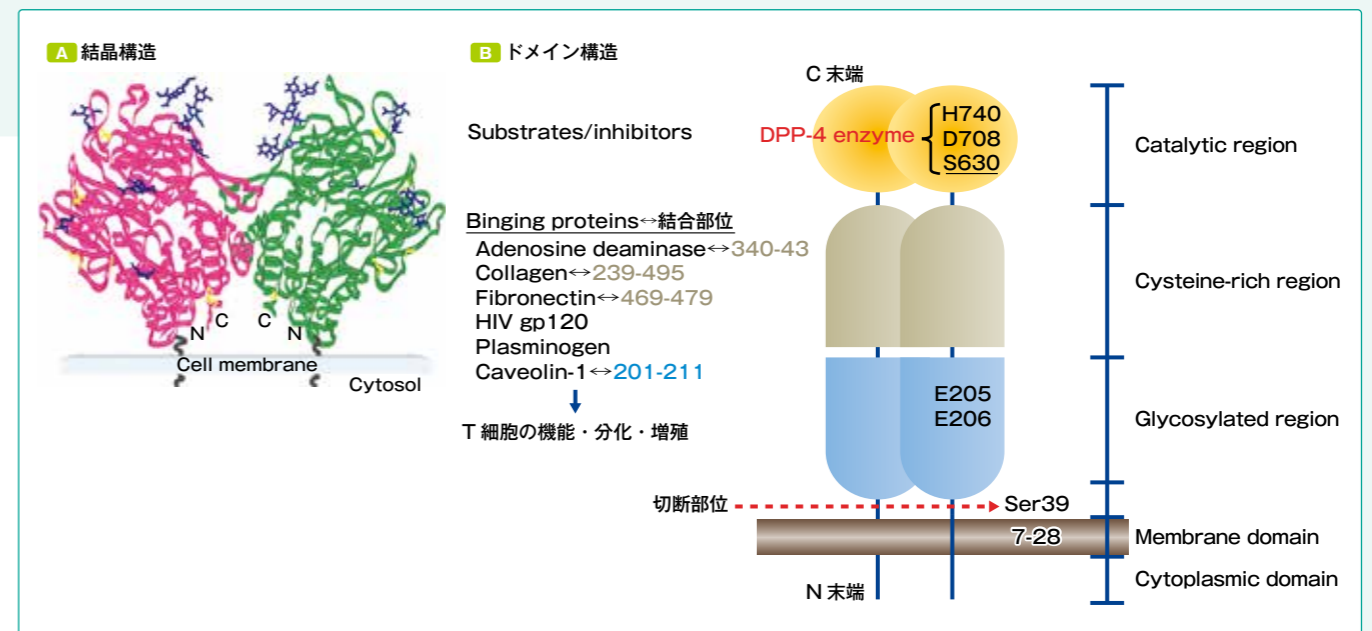


図1 Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4)の構造

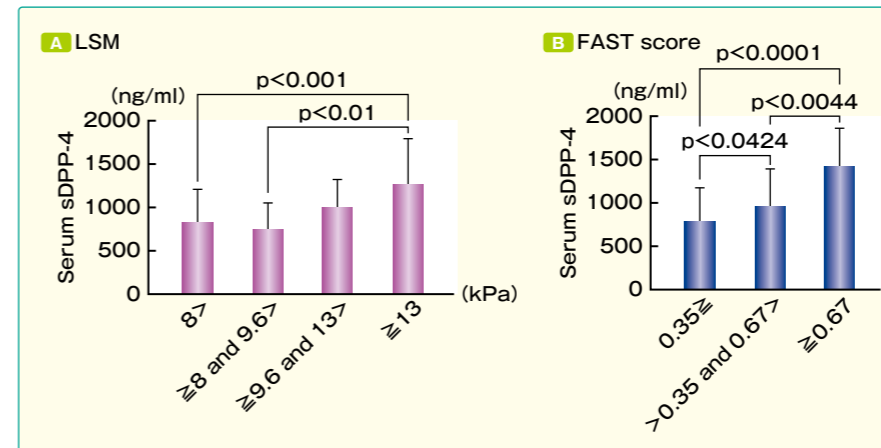


図2 血清可溶性DPP-4値とFibroScanによる肝硬度LSM(A)あるいはFASTスコア(B)との関連
LSM: liver stiffness measurement
FAST: FibroScan-AST

可溶性DPP-4とは?

可溶性DPP-4は、膜型と同様に3つのアクティブドメインを有し、ペプチダーゼ活性を発揮する^{3,4)}。インクレチンはホルモンの性質上、血液中を循環し作用していることから、血中に存在する可溶性DPP-4もインクレチンの分解に大きく関与することが考えられる。DPP-4は、ほぼ全身の組織に普く発現しているものの、とくに、腎、肝、小腸で発現が高い。細胞レベルでも種々の細胞に発現しているが、上述したT細胞などの免疫細胞に加え、血管内皮細胞(とくに、毛細血管、静脈)、上皮細胞などに強く発現している。したがって、血中の可溶性DPP-4の由来臓

器(細胞)を同定することは困難である。最近、DPP-4の新たな発現部位として、脂肪組織(脂肪細胞)が明らかにされた⁵⁾。とくに、高度肥満者の内臓脂肪においてDPP-4蛋白が高発現しており、内臓脂肪から可溶性DPP-4が放出されることが示された。

筆者らは、肝障害(トランスアミナーゼ上昇)を併発した2型糖尿病患者において血清可溶性DPP-4が上昇することを報告した⁶⁾。さらに、FibroScan(Transient elastography)を用いた検討では、2型糖尿病患者の血清可溶性DPP-4が肝線維化の重症度(liver stiffness measurement; LSM)(図2-A)あるいはFAST(FibroScan-AST)スコア(NASHの指標)との強い相関を示すこと(図2-B)、また、肝硬変(LSM \geq 13.0 kPa)が強く疑われる患者では血清可溶性DPP-4が著明に上昇す