

3. 代謝を標的とした内科疾患の治療戦略

司会 佐賀大学循環器内科 野出 孝一
司会 京都大学医学研究科腎臓内科学 柳田 素子

司会者のことば

循環器疾患である心不全の治療薬は当初強心薬が主流であったが、それが大規模臨床研究の結果により、ACE (angiotensin-converting enzyme) 阻害薬、 β 遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬が標準治療薬になった。心行動態に作用する薬、心血管組織に直接作用する薬、神経内分泌系に作用する薬の併用療法が心不全の症状と長期予後を改善することは、病態の多方面からの包括的介入が疾患の長期予後改善に重要であることを示唆している。最近、腎尿細

管を介して糖代謝に作用する糖尿病治療薬が心不全や腎不全を抑制することが明らかになり、心不全治療や慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) 治療に新しい展開がみられている。代謝シグナルに対する介入が、心行動態や腎血行動態を改善し、心腎イベントを低下すると考えられている。代謝を介した臓器連関、新規の代謝シグナルの解明による各領域の創薬の可能性等、消化器・循環器・腎臓・内分泌代謝領域での最近の知見を紹介いただく予定である。

1) 代謝を標的にした内科疾患の治療戦略 (消化器)

京都府立医科大学消化器内科学 内藤 裕二

腸内細菌叢がさまざまな疾患の病態を修飾することが明らかになりつつあり、その細菌叢に影響を与える内因性因子としての胆汁酸に新たな注目が集まっている。胆汁酸は直接細菌の生存率に影響を与えるが、特定の細菌は胆汁酸の代謝に関わっている。胆汁酸は、肝臓にてシトクロムP450の作用でコレステロールを酸化することにより、コール酸 (cholic acid : CA) とケノデオキシコール酸 (chenodeoxycholic acid : CDCA) が合成され、抱合型として胆嚢に蓄えられ、食事刺激により腸内に分泌され、食物脂肪の乳化 (ミセルの形成) を促進し、食物脂肪を吸収しやすくする、古典的生理作用がある。十二指腸に分泌された抱合型胆汁酸 (グリシン抱合型、タウリン抱合型) は、その後、腸内細菌叢による代謝を受ける結果、便中、血中からは一次、二次胆汁酸、抱合型、脱抱合型、oxo体、epi体等 30 種を超える多彩な胆汁酸が検出されることが、定量的質量分析計により示された。血中胆汁酸濃度は腸管内胆汁酸濃度に影響を受け、後者は腸内細菌叢、胆汁酸トランスポーター、さらには食因子の影響を受ける。腸内細菌の有

するBSH (bile salt hydrolase), 7 α -dehydroxylation活性, 7 α , 7 β -dehydroxysteroid dehydrogenase等が多彩な胆汁酸を生み出している。BSHは脱抱合酵素であり、コレステロール吸収、腸管恒常性維持ならびに末梢型概日リズム調節等に関わる。さらに、生体には、多彩な複数の胆汁酸受容体が全身の細胞に発現していることが明らかとなり、胆汁酸がシグナルとして作用し、宿主の免疫、代謝を調節することが解明されつつある。古典的なFXR (farnesoid X receptor), TGR5 (transmembrane G protein-coupled receptor 5), LXR (liver X receptor) 以外にも、vitamin D受容体, pregnane X受容体, ROR (retinoic acid-related orphan receptor) γ t, S1P (sphingosine-1-phosphate) 受容体ならびにムスカリン受容体等が胆汁酸をリガンドとして認識する。血中胆汁酸をバイオマーカーにした診断への応用、胆汁酸トランスポーター阻害薬の治療への応用、さらには受容体を標的にした創薬戦略等、最近明らかになった新たな胆汁酸ワールドを紹介したい。

2) SGLT2 阻害薬から改めて学ぶ心不全の病態生理と治療戦略

慶應義塾大学循環器内科 佐野 元昭

心不全は「臓器連関の歪を受け止め吸収してきた心臓が過剰な負荷によって機能破綻した病態」と捉えられる。なかでも、心臓と腎臓の双方向の関係は、一方の臓器の障害が他方の臓器

の障害をエスカレートさせ、病理学的変化 (臓器リモデリング) を引き起こし、鉄代謝異常を伴う貧血も高率に合併し、最終的には心臓と腎臓の両者の機能不全を招くため、「心腎貧血 (鉄欠乏) 症候群」としてクローズアップされ、心不全治療において、この一連の悪循環を断つこ

各演者の略歴は 121~122 頁に記載

との重要性が強調されてきた。

SGLT2 (sodium glucose cotransporter 2, ナトリウム依存性グルコース輸送担体 2) は、近位尿細管からのNa⁺とグルコースの再吸収を担っており、体液量と糖代謝の動的恒常性維持機構において重要な役割を果たしている。大規模臨床研究の結果から、このSGLT2の働きを阻害する薬剤 (SGLT2 阻害薬) が、心不全患者の予後改善効果と腎保護効果を、従来からの標準的心不全治療薬であるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系や交感神経系を抑制する薬剤の機能を補完する形で発揮することが示された。そのうえ、SGLT2 阻害薬は血液中のヘモグロビン濃度やヘマトクリット値を上昇させる。以上より、SGLT2 阻害薬は心不全における心腎貧血 (鉄欠乏) 症候群の悪循環を断つ薬として期待できる。

安定した血行動態を保ちながら、心臓への前負荷、後負荷を軽減させると、それぞれ、拡張

末期、駆出期の左心室の壁応力の減少を介して血液中のBNP (B-type natriuretic peptide) やNT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) 値が低下する。左心室の収縮力が低下し左心室が拡大したタイプの心不全では、これにより左室径の縮小と収縮能の改善 (左室リバース・リモデリング) へのスイッチが入る。ここにも point of no return (帰還不能点) は存在するが、左室リバース・リモデリングが起これば予後は良好となる。最近、本邦において、SGLT2 阻害薬、イバブラジン (洞結節の自動能を抑え、心拍数を減少させる薬)、アンジオテンシン受容体・ネプリライシン阻害薬が新規心不全治療薬として次々と承認された。各々の薬剤の臨床試験から得られたエビデンスと薬理作用の特徴を十分に理解したうえで、心不全患者一人ひとりの病態に合った精密医療を実践することが求められている。

3) 代謝を標的とした腎疾患の治療戦略

東京大学腎臓・内分泌内科 田中 哲洋

小分子量物質に対する網羅的解析技術の進歩により、疾患病態を代謝学側面から洞察することが可能になった。腎臓では、糸球体で濾過された大量のナトリウムが尿細管で再吸収されることからエネルギー需要が高く、エネルギー産生調節機構に生じるわずかなゆらぎが腎機能に甚大な影響を及ぼす。ヒト糖尿病患者を対象とする尿中メタボローム解析によって、慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) の合併と関連する複数のミトコンドリア代謝関連産物が特定され、ミトコンドリア活性の低下状態が示唆された。

近年、糖尿病治療薬としてのSGLT2 (sodium glucose cotransporter 2) 阻害薬に血糖降下非依

存性の腎保護作用があることが示唆され、その腎保護メカニズムに注目が集まっている。腎血行動態や血圧・体液量調節、交感神経系への作用の他、ケトン体をはじめとする代謝産物がもたらす影響も想定されている。SGLT2 阻害薬が代謝面に与える影響をイメージングMS (mass spectrometry) によって実験的に検証したところ、糖尿病腎で観察されるミトコンドリア代謝内中間産物の蓄積が実薬投与によって解除され、酸化ストレスの軽減やアルブミン尿の減少に寄与している可能性が示唆された。さらには、CKDの病態進行を担う最終共通経路としての慢性低酸素状態に対して、低酸素誘導因子 (hypoxia inducible factor : HIF) がもたらす代謝面への影

響をオミックス横断的に検討した。CKDの自然経過で観察される解糖系・TCA (tricarboxylic acid) サイクルの中間代謝産物の蓄積やアミノ酸の枯渇状態、GSSG (glutathione disulfide) の増加は、HIF-PH (prolyl hydroxylase) 阻害薬投与

によるHIFの薬理的活性化によってキャンセルされ、GSH (glutathione)/GSSG比が上昇して酸化ストレスが軽減し、糸球体の組織学的変化が改善した。代謝経路に対する介入は、新規腎疾患の治療標的として有望と考えられる。

4) 代謝を標的とした内科疾患の治療戦略 (内分泌・代謝)

横浜市立大学内分泌・糖尿病内科学 寺内 康夫

内分泌・代謝領域で「代謝を標的とした内科疾患」と言えば、糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症、肥満症ならびに脂肪肝等が挙げられる。本シンポジウムでは、主に糖代謝に焦点を当て、最近の治療戦略と今後の展望、脂質異常症、肥満症ならびに脂肪肝への影響について議論したい。

脾臓、骨格筋、肝臓、消化管、腎臓ならびに脳等、多くの臓器が糖代謝に関与している。インスリン・グルカゴン・レプチン・アディポネクチン等のホルモン、神経ネットワーク等により、これらの臓器連関が巧妙に制御されると、血糖値は極めて狭い範囲内に収まる。この恒常性が破綻すると、糖尿病が惹起される。

こうした糖代謝関連臓器以外に、一見、糖代謝とは関係なさそうな臓器が、恒常性に関わっている知見も得られている。皮膚におけるインスリン作用について、私たちの基礎研究成果を紹介したい。

糖尿病、特に2型糖尿病の治療の基本は食事療法及び運動療法であり、これらで十分な血糖コントロールが得られない場合に薬物療法を考

慮する。現在、日本国内では、7つのカテゴリーの経口血糖降下薬及びインスリン、GLP-1 (glucagon-like peptide-1) 受容体作動薬が、糖尿病治療薬として使用可能である。それぞれの薬剤の作用特性を踏まえ、患者の病態、生活スタイルならびに嗜好等に合わせて個々の患者に合った薬剤を選択する。

米国食品医薬品局が新規糖尿病治療薬の承認に際して心血管系に対する安全性の確認を求めようになったことから、これまでに数多くのCVOT (cardiovascular outcomes trial) の結果が報告された。なかでもSGLT2 (sodium glucose cotransporter 2) 阻害薬、一部のGLP-1 受容体作動薬では心血管イベント抑制にポジティブな結果が得られた。重要なことは、こうした結果は血糖改善効果のみでは説明不可能で、脂質代謝改善、血圧降下、体重減少ならびに脂肪肝改善等の関与が想定されていることである。糖代謝を標的とした治療が、他の代謝経路にも影響する実例から、内科疾患の治療のあり方を検証し、今後の展望を述べたい。