インクレチン関連薬の NAFLD/NASH 治療への応用

武田 泰生,^{*,a,b} 池田 龍二,^{a,b} 近藤 智子^a

Incretin as a Novel Treatment Strategy for NAFLD/NASH

Yasuo Takeda,^{*,a,b} Ryuji Ikeda,^{a,b} and Tomoko Kondo^a

^aDepartment of Clinical Pharmacy and Pharmacology, Kagoshima University Hospital; 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890-8520, Japan; and ^bDepartment of Clinical Pharmacy and Pharmacology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University; 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890-8520, Japan.

(Received September 22, 2015)

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) have been recognized as metabolic disorders characterized by fatty accumulation in the liver without alcohol consumption. The diseases can cause metabolic syndromes, consisting of obesity, diabetes mellitus (DM), dyslipidemia and hypertension. For the treatment of NAFLD/NASH, losing weight by exercise or diet remains the standard treatment, because no effective pharmacological therapy has yet been developed for NAFLD/NASH. Two incretin hormones, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP), stimulate glucose-mediated insulin production in pancreatic β cells. Incretin has also been reported to have various extra-pancreatic effects, including the regulation of hepatic glucose production, appetite and satiety, as well as the stimulation of afferent sensory nerves. Therefore, incretin may have potential as a novel therapeutic agent for NAFLD/NASH.

Key words—incretin; nonalcoholic fatty liver disease; nonalcoholic steatohepatitis; glucagon-like peptide-1; pharmacological therapy

1. はじめに

現在、わが国において非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD)/非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis; NASH) に対する効能を有する医薬品は存在しない。NAFLD/NASH の治療は、食事・運動療法を含めた生活習慣の改善が基本とされている。一方で、生活習慣の改善の実践が容易でないこともまた事実であり、種々の薬物療法が試みられている。その中には、糖尿病治療薬であるインスリン抵抗性改善薬や脂質異常症治療薬等、NAFLD/NASH に合併する生活習慣病に対する治療が含まれるが、確立された薬物療法はいまだ存在しない。

NAFLD/NASH の発症・進展には、従来、Day

ら¹⁾の「two-hit theory」が広く支持されていたが、最近では「multiple parallel hits hypothesis (多重並行ヒット仮説)」(Fig. 1)²⁾が主流となっている。この仮説は、腸管あるいは脂肪組織に由来するサイトカインやアディポカイン、細菌等が原因でインスリン抵抗性を生じ、さらに食事因子や遺伝的素質も含めた種々の因子が並行して肝臓に作用し、NAFLD や NASH の病態形成、さらには肝硬変、肝がんへの進展に関与するという考えである。これにより、インスリン抵抗性は肝脂肪化を促進すると言える。糖尿病や糖代謝異常の基本的な病態はインスリン抵抗性である。そのため、糖尿病には NAFLD/NASH が併存し易く、Younossi ら³⁾は 2 型糖尿病を背景とする NAFLD/NASH が、全体の約半数を占めることを報告している。

このように合併する生活習慣病に合わせた NAFLD/NASH の薬物治療が選択されている状況下、2009 年 12 月、わが国で初となるインクレチン関連薬が 2 型糖尿病に対して発売され、NAFLD/NASH に対して有効であるという報告が散見されるようになった。そこで本稿では、インクレチン関

^a鹿児島大学医学部・歯学部附属病院薬剤部 (〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1), ^b鹿児島大学大学院歯学総合研究科薬物動態制御学分野 (〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1)

*e-mail: takeda@m.kufm.kagoshima-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 135 年会シンポジウム S32 で発表した内容を中心に記述したものである。

Fig. 1. Scheme of Multiple Parallel Hits Hypothesis

連薬の NAFLD/NASH に対する治療への応用について概説する。

2. インクレチン関連薬の NAFLD/NASH に対する効果

インクレチンとは、食事摂取に伴い消化管上皮細胞より分泌される血糖降下作用を有するホルモンの総称であり、主に十二指腸に分布する K 細胞より分泌される glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) と回腸及び結腸に分布する L 細胞より分泌される glucagon-like peptide-1 (GLP-1) の 2 種類が知られている。GIP 及び GLP-1 は、食事摂取により分泌され、血流に乗って全身に運ばれる。その際、膵 β 細胞に作用して血糖依存性のインスリン分泌促進作用を示す。インスリン分泌促進作用に加えて、GLP-1 には膵 α 細胞に対するグルカゴン分泌抑制作用、さらには膵島への作用のほかに、中枢神経系を介する食欲抑制作用や胃排出遅延作用⁴⁾等を有することから、GLP-1 に注目した NAFLD/NASH に関する基礎・臨床の両面における検討が多くなされるようになった (Table 1)。

Ding ら⁵⁾は、脂肪肝を呈するレプチン欠損マウス (*ob/ob* マウス) に GLP-1 受容体作動薬である exendin-4 を投与することにより、用量依存的に体重増加が抑制されたことを報告している。また、exendin-4 は血糖値やインスリン抵抗性指数

Table 1. Physiological Action of GLP-1 and GIP

GLP-1	Tissues	GIP
Insulin secretion $\uparrow$	Pancreas	Insulin secretion $\uparrow$
Glucagon secretion $\downarrow$		Insulin biosynthesis $\uparrow$
Insulin biosynthesis $\uparrow$		β -cell proliferation $\uparrow$
β -cell proliferation $\uparrow$		β -cell apoptosis $\downarrow$
β -cell apoptosis $\downarrow$		
Appetite $\downarrow$	Brain	Progenitor cell proliferation $\uparrow$
Neuroprotection $\uparrow$		
Cardioprotection $\uparrow$	Heart	
Cardiac function $\uparrow$		
Gastric emptying $\downarrow$	Stomach	
Glucose production $\downarrow$	Liver	
Glucose uptake and storage $\uparrow$	Adipose tissue	Lipogenesis $\uparrow$
Glucose uptake and storage $\uparrow$	Muscle	
	Bone	Bone formation $\uparrow$ Bone resorption $\downarrow$

(homeostasis model assessment-insulin resistance; HOMA-IR) の改善、アディポネクチンの上昇、alanine aminotransferase (ALT) の低下と肝臓への脂肪沈着及び肝内中性脂肪量を減少させていた。さらに、exendin-4 は、脂質合成に参与する肝臓内の転写因子 sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-1c や不飽和脂肪酸の合成酵素 stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD1) の遺伝子の発現を用量依存的に抑制し、脂肪酸 β 酸化に重要な役割を果たす PPAR- α の発現を促進することにより、肝臓への脂肪沈着の抑制作用があることを報告している。

この時期から、GLP-1 受容体作動薬による NAFLD 改善効果の臨床報告もなされるようになった。⁶⁾一方で、Ding らの報告では、肝細胞に GLP-1 受容体が発現しており、exendin-4 の投与により cAMP 活性が高まることは明らかにされたが、この改善効果が肝臓への直接作用なのか、体重減少等の肝臓以外の作用に基づくものなのかは不明であった。

3. 肝臓への直接作用による機序

2010 年に Gupta ら⁷⁾は、肝細胞表面に GLP-1 受容体が発現し、GLP-1 が肝細胞内でどのように作用するかを明らかにした。その報告では、肝細胞表面に発現している GLP-1 受容体が、GLP-1 や ex-

Fig. 2. Proposed Scheme of GLP-1 Receptor Signal Transduction Pathway in Hepatocytes

endin-4 を添加することによって細胞質内へ移行し、細胞表面から減少することが示されている。また、培養液にパルミチン酸やオレイン酸を添加して脂肪化させたヒト肝がん細胞株 Huh7 に、インスリン非存在下で exendin-4 を処理したところ、細胞内で増加していた中性脂肪は著明に減少した。さらに、細胞内のインスリンシグナルの伝達に必要なプロテインキナーゼ B (AKT), 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 (PDK-1), protein kinase C (PKC) λ/ζ のリン酸化を、インスリン非存在下で GLP-1 及び exendin-4 が亢進させることを報告した。このことは、肝細胞内において GLP-1 がその受容体を介し、直接インスリンシグナルと共通のシグナル伝達経路を活性化させることにより、glucose transporter 2 (GLUT2) 合成亢進及びグリコーゲン・脂肪酸合成低下による血糖改善作用及び肝脂肪化抑制作用の可能性を示している (Fig. 2)。

Gupta らは、GLP-1 や exendin-4 が肝臓への脂肪蓄積を抑制することを報告した。一方、2011 年、Ben-Shlomo ら⁸⁾は、dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 欠損ラットを用いた検討により、GLP-1 が cAMP-activated protein kinase (AMPK) を活性化することで肝臓での脂肪合成を抑制することを報告している。その報告では、GLP-1 は SREBP-1c の遺伝子の発現を有意に抑制すること、そして acetyl CoA

carboxylase (ACC) の活性を低下し、脂肪酸合成酵素 fatty acid synthase (FAS) 及び SCD1 の遺伝子の発現を抑制することで、carnitine palmitoyltransferase 1 (CPT1) の活性が亢進されることにより、脂肪酸の β 酸化が亢進し、脂肪酸が分解することが示されている。

このように、GLP-1 は肝臓に対する直接作用を介して肝臓への脂肪蓄積を抑制する効果、及び、脂肪合成を抑制する効果により、NAFLD/NASH を改善することが示唆されている。

4. 肝臓以外の作用による機序

GLP-1 は、様々な腸外作用を有することが報告されている。中でも、GLP-1 は胃の蠕動運動を抑制する作用と幽門部の収縮力を高める作用から、胃の排出運動を抑制させる効果がある。この胃排出遅延は、胃に対する直接作用に加え、中枢神経系を介する作用による胃排出運動の低下に起因しており、食欲低下と摂食量の減少をもたらす。この中枢神経系を介する作用は、NAFLD/NASH の治療に体重減少が有用であることを考慮すると、非常に重要である。⁹⁾

一方で、GLP-1 受容体は脂肪細胞や筋肉細胞にも発現しており、GLP-1 はラット脂肪細胞のグルコース取り込みをインスリン存在下で促進すること、¹⁰⁾ また GLP-1 や GLP-1 受容体作動薬はヒトの骨格筋に対しても直接作用し、グルコース取り込みとグリコーゲン合成酵素の活性化を促進すること¹¹⁾ が明らかになっている。

このように、GLP-1 は肥満改善が期待できるばかりでなく、脂肪組織や筋肉組織、肝臓へのグルコース取り込みを促進することにより、インスリン抵抗性の改善に働くと考えられている。インスリン抵抗性は、NAFLD/NASH の病態形成に重要な役割を果たしているため、^{2,12-14)} インスリン抵抗性を改善することができる GLP-1 は NAFLD/NASH の治療薬として有望である可能性がある。

5. おわりに

上述のように、GLP-1 には肝脂肪化抑制作用、肥満やインスリン抵抗性の改善効果があることから、NAFLD/NASH に対する治療薬としての期待が大きい。Ohki ら¹⁵⁾は、2 型糖尿病を合併した日本人の NAFLD 患者に GLP-1 誘導体であるリラグルチドを投与した結果、空腹時血糖や HbA1c だけでな

く、ALT、体重及び肝線維化マーカーである aspartate aminotransferase (AST) / 血小板比 (AST-to-platelet counts ratio index; APRI) が有意に低下することを報告している。

現在、わが国で市販されているインクレチン関連薬として、GLP-1 受容体作動薬及び DPP-4 阻害薬がある。DPP-4 阻害薬は、内因性の GLP-1 や GIP の分解を抑制するため、その作用は血糖コントロールが主とされるのに対し、GLP-1 受容体作動薬は、胃排出遅延作用とその結果もたらされる食欲低下と摂食量を減少する作用を有する¹⁶⁾ため、DPP-4 阻害薬に比較して GLP-1 受容体作動薬の方が NAFLD/NASH に対して効果がある可能性が高い。一方で、GLP-1 受容体作動薬は皮下注製剤であり、内服薬と比較してコンプライアンスの面が懸念される。しかし、先行して発売された GLP-1 受容体作動薬は 1 日 1-2 回の投与が必要であったが、2013 年に持続性製剤が発売されたことにより、週 1 回の投与でも有効血中濃度の維持が可能となり、コンプライアンスの向上が期待できる。

これまでに述べてきた作用に加えて、GLP-1 には、中性脂肪低下作用や high density lipoprotein (HDL) コレステロール増加作用、¹⁷⁾ 心保護作用、¹⁸⁾ 抗動脈硬化作用¹⁹⁾等を有することが報告されている。これらの作用は、NASH の重要な予後因子である心血管イベントに関与するため、GLP-1 受容体作動薬がこれらの作用を介して心血管イベントの発症リスクを軽減させることで、NASH の長期予後を改善させる可能性が期待できる。

本稿では、インクレチン関連薬の NAFLD/NASH 治療への応用の可能性について述べてきた。しかし、その臨床報告は少なく、また長期予後は明らかとなっていない。現在、GLP-1 受容体作動薬を中心としたインクレチン関連薬による NAFLD/NASH への治療効果が種々検討されており、今後、大規模臨床試験の結果に期待したい。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Day C. P., James O. F., *Gastroenterology*, **114**, 842-845 (1998).
- 2) Tilg H., Moschen A. R., *Hepatology*, **52**,

- 1836-1846 (2010).
- 3) Younossi Z. M., Gramlich T., Matteoni C. A., Boparai N., McCullough A. J., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, **2**, 262-265 (2004).
- 4) Williams D. L., Baskin D. G., Schwartz M. W., *Endocrinology*, **150**, 1680-1687 (2009).
- 5) Ding X., Saxena N. K., Lin S., Gupta N., Anania F. A., *Hepatology*, **43**, 173-181 (2006).
- 6) Tushuizen M. E., Bunck M. C., Pouwels P. J., van Waesberghe J. H. T., Diamant M., Heine R. J., *Liver Int.*, **26**, 1015-1017 (2006).
- 7) Gupta N. A., Mells J., Dunham R. M., Grakoui A., Handy J., Saxena N. K., Anania F. A., *Hepatology*, **51**, 1584-1592 (2010).
- 8) Ben-Shlomo S., Zvibel I., Shnell M., Shlomai A., Chepurko E., Halpern Z., Barzilai N., Oren R., Fishman S., *J. Hepatol.*, **54**, 1214-1223 (2011).
- 9) Verdich C., Flint A., Gutzwiller J.-P., Näslund E., Beglinger C., Hellström P. M., Long S. J., Morgan L. M., Holst J. J., Astrup A., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **86**, 4382-4389 (2001).
- 10) Miki H., Namba M., Nishimura T., Mineo I., Matsumura T., Miyagawa J., Nakajima H., Kuwajima M., Hanafusa T., Matsuzawa Y., *Biochim. Biophys. Acta*, **1312**, 132-136 (1996).
- 11) Luque M. A., González N., Márquez L., Acitores A., Redondo A., Morales M., Valverde I., Villanueva-Peñacarrillo M. L., *J. Endocrinol.*, **173**, 465-473 (2002).
- 12) Tilg H., Moschen A. R., *Trends Endocrinol. Metab.*, **19**, 371-379 (2008).
- 13) Cusi K., *Gastroenterology*, **142**, 711-725 (2012).
- 14) Samuel V. T., Shulman G. I., *Cell*, **148**, 852-871 (2012).
- 15) Ohki T., Isogawa A., Iwamoto M., Ohsugi M., Yoshida H., Toda N., Tagawa K., Omata M., Koike K., *Sci. World J.*, **2012**, 1-8 (2012).
- 16) Holst J. J., Deacon C. F., Vilsbøll T., Krarup T., Madsbad S., *Trends Mol. Med.*, **14**, 161-168 (2008).
- 17) Inzucchi S. E., McGuire D. K., *Circulation*, **117**, 574-584 (2008).
- 18) Sokos G. G., Nikolaidis L. A., Mankad S.,

-
- Elahi D., Shannon R. P., *J. Card. Fail.*, **12**, 694–699 (2006).
- 19) Arakawa M., Mita T., Azuma K., Ebato C., Goto H., Nomiya T., Fujitani Y., Hirose T., Kawamori R., Watada H., *Diabetes*, **59**, 1030–1037 (2010).