

# ビグアナイド薬

## POINT

- ▶ ビグアナイド薬は肝臓や骨格筋に作用して、インスリン様作用を発揮する薬剤である。
- ▶ 肝臓では糖産生を抑制し、骨格筋では糖取り込みや糖利用を促進する。
- ▶ ビグアナイド薬の抗糖尿病作用の発現には AMP キナーゼが関与する。
- ▶ 循環中のインスリン濃度を増加させずに血糖を降下させるため、体重増加や低血糖が起こりにくい。
- ▶ 肥満やインスリン抵抗性のある例はよい適応であるが、非肥満やインスリン抵抗性のない例でも効果を発揮する。

## ● ビグアナイド薬の臨床薬理効果

- ビグアナイド薬を糖尿病患者に投与すると、肝臓からの糖産生の抑制や骨格筋での糖取り込み亢進が認められる<sup>1)</sup>。
- 培養細胞をビグアナイド薬で処理した際にも糖産生抑制や糖取り込み亢進を認めることから、ビグアナイド薬は肝細胞や骨格筋細胞への直接作用によりこれらの効果を発揮すると考えられる<sup>2)</sup>(①)。
- ビグアナイド薬は肝臓や骨格筋にインスリン様作用を及ぼすことにより血糖降下作用を発揮する薬剤といえる。
- ビグアナイド薬の血糖降下作用においては、糖取り込み促進に比べ、肝糖産生抑制がより大きな役割を担うと考えられている<sup>1,2)</sup>。

## MEMO

ビグアナイド薬はわが国ではメトホルミンとブホルミンの2種類が発売されているが、欧米をはじめ海外ではメトホルミンのみが発売されている国が多い。臨床薬理作用の検討や培養細胞や実験動物を用いた基礎的検討は、そのほとんどがメトホルミンを用いて行われている。

## ● ビグアナイド薬と肝糖産生

- 肝臓はグリコーゲンの分解と糖新生により糖を産生し、循環中に放出する。
- ビグアナイド薬は糖新生を抑制することにより、肝糖産生を低下させる<sup>3)</sup>(②)。
- 糖新生は糖新生反応を触媒する酵素や糖新生基質の産生にかかるアミノ酸異化酵素の遺伝子発現により調節され、ビグアナイド薬はこれらの遺伝子の発現を抑制する<sup>3)</sup>。
- ビグアナイド薬は転写因子 KLF15 (krüppel-like factor 15), 転写コアクチベーター CRTC2 (cAMP-regulated transcriptional co-activator 2) や CBP (CREB binding protein) の発現や活性を抑制すること

## MEMO

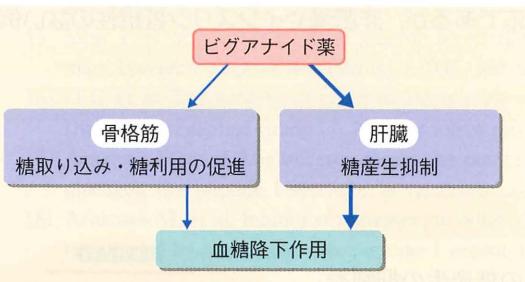
糖尿病治療により血糖が低下すると糖毒性の改善によって糖産生亢進や糖取り込み能の低下が改善するため、糖尿病治療薬との作用が第一義的に血糖降下に重要なことは困難なことが多い。ビグアナイド薬の場合、種々の実験動物や培養細胞での検討結果から、肝糖新生の抑制が第一義的な抗糖尿病作用と考えられる。

## COLUMN

## 肝糖新生制御と糖尿病

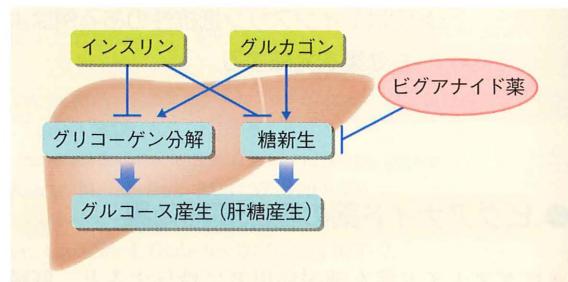
肝臓はグルコースの形でエネルギーを循環中に放出する臓器の主要なものであり、絶食時の全身のグルコース需要のほとんどが肝臓からの放出によって供給され、ごく一部が腎臓によって賄われる。肝臓はグリコーゲン分解と糖新生によってグルコースを産生するが、糖尿病患者では糖新生の亢進による肝糖産生が増加している。ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ

(phosphoenolpyruvate carboxykinase: PEPCK) やグルコース-6-ホスファターゼが糖新生反応を触媒する代表的な酵素であり、これらの酵素の遺伝子発現はグルカゴンによって増加しインスリンによって抑制される。糖新生の基質としては乳酸やアミノ酸が重要であり、ピルビン酸やグリセロールも糖新生反応の基質となる。



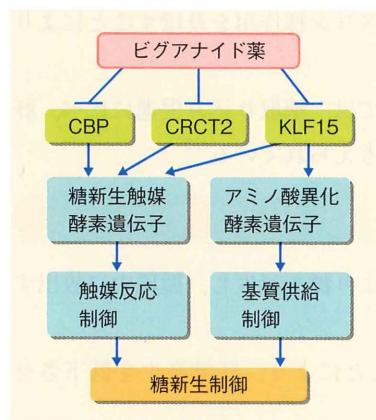
### ① ビグアナイド薬の作用機構

ビグアナイド薬は骨格筋で糖取り込みや糖利用を促進し、肝臓では糖産生を抑制する。ビグアナイド薬の抗糖尿病作用には肝臓での糖産生抑制がより重要と考えられている。



### ② 肝糖産生の制御

肝臓はグリコーゲン分解と糖新生によりグルコースを産生するが、グルカゴンはこれを促進し、インスリンは抑制する。ビグアナイド薬は糖新生を抑制する。



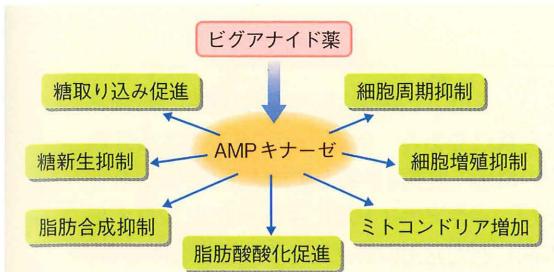
### ③ ビグアナイド薬の糖新生抑制機構

ビグアナイド薬は転写因子 KLF15 や転写コアクチベーター CRCT2, CBP (CREB binding protein) の発現や活性を抑制することにより、糖新生触媒酵素やアミノ酸異化酵素の遺伝子の発現を低下させ、糖新生を抑制する。

により、糖新生触媒酵素やアミノ酸異化酵素の遺伝子の発現を低下させる<sup>4-6)</sup> (3)。

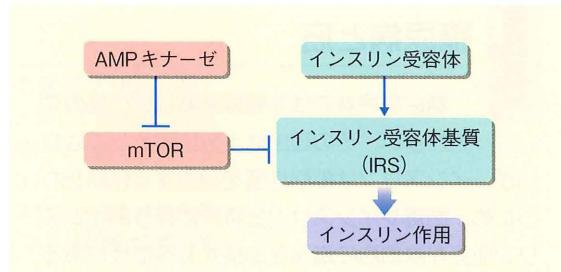
### ● ビグアナイド薬と糖取り込み

- インスリンは骨格筋や脂肪細胞では 4 型グルコーストランスポーター



#### ④ AMP キナーゼの多彩な作用

AMP キナーゼは多彩な代謝制御作用に加え、細胞増殖や細胞周期を調節する作用をもつ。



#### ⑤ mTORとインスリンシグナル

mTOR はインスリン受容体基質の発現や機能を抑制することにより、インスリン作用を減弱させる。AMP キナーゼは mTOR シグナルを抑制する作用をもつ。

(glucose transporter 4 : GLUT4) を細胞内から細胞表面に移動させることにより糖取り込みを活性化する。

- ビグアナイド薬も GLUT4 の細胞表面への移動を促進する作用をもつ<sup>2)</sup>。
- GLUT4 の細胞表面への移動には低分子量 G 蛋白 Rab が重要な機能を担うが、ビグアナイド薬は Rab を活性化する分子である TBC1D 1 (Tre-2/Bub2/Cdc16 domain family member 1) を活性化する<sup>2)</sup>。

### ● ビグアナイド薬の作用とAMP キナーゼ

- AMP (adenosine monophosphate) キナーゼは細胞内の AMP/ATP (adenosine triphosphate) 比の増加によって活性化される蛋白リン酸化酵素であり、ビグアナイド薬は AMP キナーゼを活性化する作用をもつ<sup>2)</sup> (4)。
- ビグアナイド薬による AMP キナーゼ活性化のメカニズムは十分に明らかではない。
- ビグアナイド薬はミトコンドリア呼吸鎖を抑制する作用をもつが、この作用により細胞内 AMP/ATP 比の増加が生じる可能性がある。
- AMP キナーゼは糖新生触媒酵素遺伝子の発現を抑制する作用や GLUT4 の細胞表面への移動を促進する作用をもち、ビグアナイド薬の血糖降下作用には AMP キナーゼが関与すると考えられる<sup>2)</sup> (4)。
- mTOR (mammalian target of rapamycin) は増殖因子刺激や種々の栄養シグナルによって活性化される蛋白キナーゼであり、mTOR シグナルの過剰な活性化はインスリンシグナルを抑制する。
- AMP キナーゼは mTOR シグナルを抑制する作用をもつため、AMP キナーゼの活性化は 2 次的にインスリンシグナルの活性化につながる。
- ビグアナイド薬の抗糖尿病作用の一部は「AMP キナーゼ活性化」→「mTOR シグナル抑制」→「インスリンシグナル活性化」という機構によってもたらされている可能性がある<sup>2,7)</sup> (5)。

#### MEMO

AMP キナーゼはビグアナイド薬の血糖低下作用に重要な機能を担うと考えられるが、ビグアナイド薬の作用のすべてが AMP キナーゼによって伝達されるわけではない。メカニズムの詳細は不明だが、AMP キナーゼを介さない機構によってもビグアナイド薬は血糖降下作用を発揮すると考えられる。



**mTOR** ▶ 免疫抑制薬や冠動脈ステント溶出薬として用いられるラバマイシンの細胞内標的分子であり、免疫抑制作用や細胞増殖抑制作用以外にもさまざまな生物学的作用をもつ。mTOR シグナルの過剰な活性化はインスリンシグナルを抑制することが知られており、mTOR はインスリン抵抗性の発症にかかわる分子の一つかもしれない。

#### MEMO

インスリン受容体基質 (insulin receptor substrate : IRS) はインスリン作用の伝達に必須の機能を果たす分子であるが、mTOR シグナルは IRS の発現や機能を抑制することによりインスリンシグナルを抑制する。

## COLUMN

## 糖尿病と癌

糖尿病患者では非糖尿病者に比べ癌の発生が多い。その理由は十分に明らかではないが、インスリンは細胞増殖を刺激する作用をもつため、肥満やインスリン抵抗性に伴う高インスリン血症が癌細胞の増殖を助長する可能性がある。実際、高インスリン血症の程度と癌の発生率が正の相関を示すという報告もある。ビグアナイド薬は循環中のインスリン濃度を増加させずに抗糖尿病作用を発揮するために、スルホニル尿素薬やイ

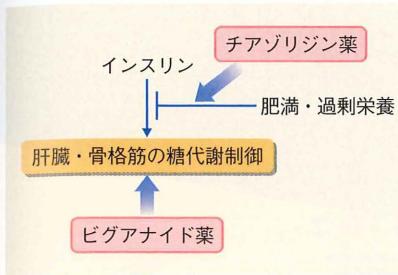
ンスリンを用いた治療に比べて癌の発生が抑制される可能性もある。また、mTOR シグナルは癌細胞の増殖に重要な機能を果たすことが知られているが、ビグアナイド薬による mTOR シグナルの抑制も癌の発生抑制に関与する可能性がある。ビグアナイド薬が癌の発生や進展を抑制するかどうかについては、今後の前向き調査の結果によって明らかになると思われる。

### ● ビグアナイド薬の多面的作用

- ビグアナイド薬による糖尿病治療では体重は不变あるいは軽度低下するという報告が多い。
- 用量と体重減少の程度は相関するため、ビグアナイド薬のもつ薬理作用により体重減少が生じる可能性があるが、そのメカニズムは明らかではない。
- 血清トリグリセリド値や LDL 値も軽度低下するという報告も多く、培養細胞や実験動物では AMP キナーゼの活性化を通じ肝臓の脂肪合成の低下作用や脂肪酸酸化の促進作用が認められる。
- 肥満 2 型糖尿病患者においては大血管症進展抑制についての一定のエビデンスがある。
- 体重増加抑制作用や血清脂質改善作用に加え、AMP キナーゼを介した血管内皮機能改善作用が大血管症進展抑制に関与する可能性がある。
- 後ろ向き調査ではビグアナイド薬の服用によって癌発生の減少を示す報告を多く認める<sup>2,7)</sup>。
- AMP キナーゼは mTOR シグナルの抑制を通じて癌細胞の増殖を抑制する作用をもつ<sup>2,7)</sup>(④)。
- 癌の発生や進展抑制に対する多くの前向き臨床研究が進行している<sup>7)</sup>。

### ● ビグアナイド薬の適応症例

- インスリン抵抗性のある例はよい適応である。
- 体重に対する効果からも肥満症例はよい適応である。
- チアゾリジン薬が「障害されたインスリン作用を改善する」のに対し、ビグアナイド薬は「インスリン作用障害とは無関係にインスリン様作用を発揮する」ことにより血糖を低下させる(⑥)。



#### ⑥ ビグアナイド薬とチアゾリジン薬

チアゾリジン薬がインスリン抵抗性（障害されたインスリン作用）を改善するのに対し、ビグアナイド薬は、インスリン抵抗性が存在しても、インスリン作用とは無関係に肝臓や骨格筋で「インスリン様」の作用を発揮する。

- インスリン抵抗性改善薬ではないため、インスリン抵抗性のない例や非肥満例でも良好な血糖低下作用が得られる。
- 単独使用では低血糖を起こしにくいことも臨床的に有用な特徴である。
- インスリン使用患者にビグアナイド薬を併用するとインスリンの使用量を低減することができる。

(小川 渉)

#### ● 文献

- 1) Stumvoll M, et al. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 550-4.
- 2) Fogarty S, Hardie DG. Development of protein kinase activators : AMPK as a target in metabolic disorders and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1804: 581-91.
- 3) Hundal RS, et al. Mechanism by which metformin reduced glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 2063-9.
- 4) Shaw RJ, et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science* 2005; 310: 1642-6.
- 5) He L, et al. Metformin and insulin suppress hepatic gluconeogenesis through phosphorylation of CREB binding protein. *Cell* 2009; 137: 635-46.
- 6) Takashima M, et al. Role of KLF15 in regulation of hepatic gluconeogenesis and metformin action. *Diabetes* 2010; 59: 1608-15.
- 7) Kourelis TV, Siegel RD. Metformin and cancer : New applications for an old drug. *Med Oncol* 2011 [Epub ahead of print] DOI: 10.1007/s12032-011-9846-7