

[PRESS RELEASE]

2011年4月26日
東京大学医学部附属病院

経口糖尿病薬の副作用による浮腫発症のメカニズムを同定

経口糖尿病薬として知られるチアゾリジン誘導体は、細胞核内の受容体であるペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ（PPAR γ ）に結合し、代謝に関連する遺伝子の転写を調節してインスリン作用を増強させます。この働きによってインスリン抵抗性が改善し血糖値も下がるため、糖尿病の治療に広く使用されています。しかし副作用として体液貯留を伴う浮腫を生じることがあり、また心不全が悪化することもあるため、心機能が著しく低下している場合には使用できません。チアゾリジン誘導体による浮腫発症のメカニズムとして、腎臓の遠位尿細管ナトリウム輸送体遺伝子の発現が増加することが原因の一つと考えられてきましたが詳細は不明でした。この度、東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 講師 関常司と 教授 藤田敏郎らのグループは、近位尿細管では遠位尿細管と異なり、PPAR γ に結合したチアゾリジン誘導体が遺伝子転写の調節を介さずに速やかに腎臓のナトリウム再吸収を亢進させることを発見しました（米国雑誌 Cell Metabolism オンライン版にて日本時間5月4日午前1時に発表）。この発見は、これまで主に遺伝子転写調節を介して働くと考えられてきた PPAR γ の新たな生理機能を明らかにしたもので、チアゾリジン誘導体による浮腫発症の予防や、浮腫を起こさない新しい糖尿病薬の開発につながることで期待されます。

【研究の背景】

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ（PPAR γ ）は核内受容体の一種であり、細胞の核内で種々の遺伝子の転写を調節しています。体内に広く分布しており、特に脂肪組織においては脂肪細胞の分化誘導（分化を引き起こすこと）や、アディポサイトカインと呼ばれる生理活性物質の産生などを調節します。チアゾリジン誘導体（用語解説1）が PPAR γ に結合すると、アディポサイトカインの中でもインスリンへの感受性を亢進させるアディポネクチンの産生が増加することなどにより、インスリン作用が増強します。肥満を伴う2型糖尿病ではインスリン抵抗性（用語解説2）を示すことが多く、このような場合にチアゾリジン誘導体は特に大きな血糖低下作用を発揮します。しかしチアゾリジン誘導体は副作用として体液貯留を引き起こし、約10%の症例で浮腫を生じることが知られています。また

体液貯留によって心不全が増悪することもあり、心機能の著しく低下した症例では使用できません。チアゾリジン誘導体による浮腫発生のメカニズムの一つとして、腎臓の遠位尿細管（用語解説 3）でのナトリウム輸送体遺伝子の発現増加が提唱されていました。遠位尿細管ナトリウム輸送体遺伝子の中でも特にナトリウムチャンネル（ENaC）の発現が増加することにより、遠位尿細管でのナトリウム再吸収が亢進し、浮腫が生じると考えられていました。しかし、当初浮腫発症に関与すると考えられたナトリウムチャンネルについてはその後否定的な報告がなされました。また一般に遠位尿細管でのナトリウム輸送だけが亢進しても近位尿細管（用語解説 4）のナトリウム輸送は抑制されて浮腫が起きないことが多いため、浮腫発症の詳細は不明でした。

【研究の内容】

この度、当院腎臓・内分泌内科 講師 関常司と 同教授 藤田敏郎らのグループはチアゾリジン誘導体が PPAR γ による遺伝子転写調節を介さない細胞内情報伝達経路を使って腎臓の近位尿細管におけるナトリウム輸送を亢進させることを明らかにしました。主に遺伝子転写を調節すると考えられていた PPAR γ が、腎臓の近位尿細管において遺伝子転写調節を介さない迅速なナトリウム輸送刺激シグナルを伝達することが初めて示されました。

近位尿細管では管腔（尿）側の細胞膜にナトリウム・プロトン交換輸送体 NHE3（用語解説 5）が発現し、反対（血管）側の細胞膜にはナトリウム・重炭酸共輸送体 NBCe1（用語解説 6）が発現しています。これらの輸送体の働きにより近位尿細管では糸球体で濾過されたナトリウムの約60%以上を再吸収しています。ラットやウサギの近位尿細管にチアゾリジン誘導体を作用させると数分以内に NHE3 と NBCe1 輸送体の機能が著明に亢進しました。輸送体機能亢進のメカニズムを詳細に検討したところ、チアゾリジン誘導体と結合した PPAR γ が Src（用語解説 7）などの細胞内情報伝達物質を介して迅速に刺激シグナルを伝えていることがわかり、同様の現象はヒトの近位尿細管でも確認されました。

一方、PPAR γ を発現していないマウス由来の培養細胞ではこうした刺激シグナルは認めませんでした。PPAR γ 遺伝子を発現させると刺激シグナルが回復しました。またこの細胞に遺伝子転写調節機能をなくした PPAR γ 遺伝子を発現させても、同様に刺激シグナルが回復しました。しかしチアゾリジン誘導体が結合しないようにした PPAR γ 遺伝子を発現させた場合には、刺激シグナルが回復しませんでした。さらに Src を発現していない細胞では刺激シグナルを認めませんでした。以上の詳細な解析により、近位尿細管におけるチアゾリジン誘導体の刺激シグナルには PPAR γ と Src の結合が必要ですが、PPAR γ の遺伝子転写調節機能は必要としないことが明らかにされました。すなわちチアゾリジン誘導体は、近位尿細管と遠位尿細管のナトリウム再吸収をそれぞれ異なるメカニズムによって亢進させるため、浮腫を起しやすいたことが判明しました。

【今後の展望】

チアゾリジン誘導体が遠位尿細管だけでなく近位尿細管のナトリウム輸送を亢進させることが明らかになったため、より慎重な浮腫の早期対策が必要であることが明らかになりました。また PPAR γ が遺伝子転写調節を介さないシグナルを伝達することが明らかになったため、浮腫を起こさない新しい糖尿病薬の開発につながることも期待されます。

【用語解説】

1) チアゾリジン誘導体

当初血糖降下作用を基に開発された経口糖尿病薬で、その後 PPAR γ に結合しインスリン作用を増強することが明らかになった。日本ではピオグリタゾン（商品名アクトス）が使用されている。

2) インスリン抵抗性

肥満や炎症などによりインスリンの作用が低下した状態。

3) 遠位尿細管

腎臓の構成単位であるネフロンの後半部分。糸球体で濾過されたナトリウムのうち数%を再吸収する。

4) 近位尿細管

腎臓の構成単位であるネフロンの初めの部分。糸球体で濾過されたナトリウムのうち約 60%以上を再吸収する。

5) ナトリウム・プロトン交換輸送体 NHE3

近位尿細管の管腔側でプロトン分泌と交換にナトリウムを再吸収する輸送体。

6) ナトリウム・重炭酸共輸送体 NBCe1

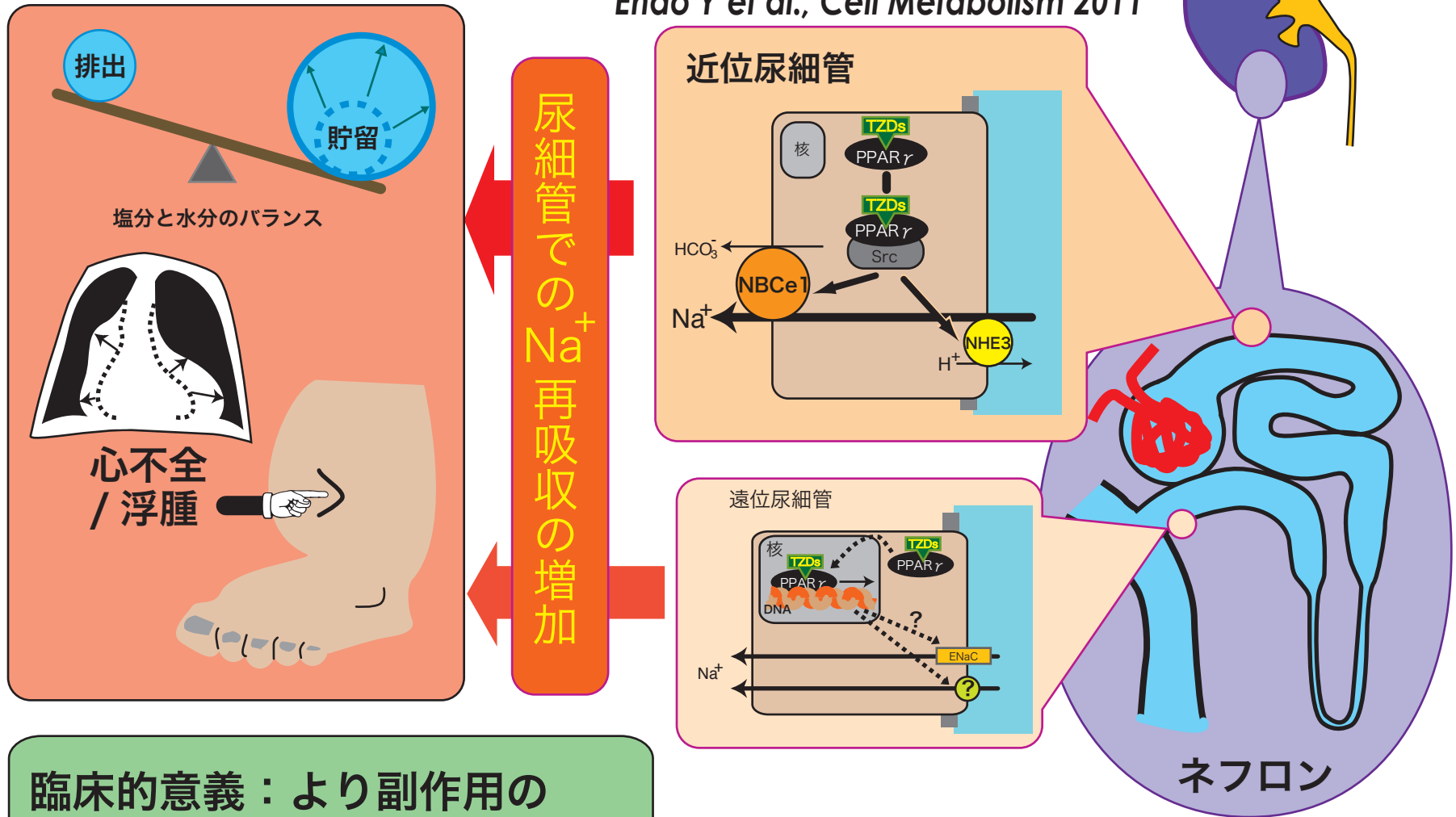
近位尿細管の血管（基底）側で重炭酸と一緒にナトリウムを再吸収する輸送体。

7) Src

蛋白質のチロシン残基をリン酸化する酵素の一種で、細胞増殖や輸送体活性調節などのシグナル伝達系として働く。

チアゾリジン系経口糖尿病薬 (TZDs) の副作用による浮腫発症のメカニズムを同定

Endo Y et al., Cell Metabolism 2011



臨床的意義：より副作用の少なく安全な新薬の開発に貢献

illustrated by H. Yamada