

# はちの医師会 季刊

NO. 652

令和 5 年 10 月 20 日

八戸市医師会



巻頭言 多受容体アゴニスト

(表紙題字：小坂康美)

## 目 次

表紙絵解説 .....	大池 薫 ..	2
☆巻頭言☆ 多受容体アゴニスト .....	玉澤 直樹 ..	3
令和5年9月定例理事会 .....		4
☆学 術☆		
八戸リウマチ研究会講演会 .....		16
第45回日本産婦人科医学会性教育指導セミナー全国大会 .....		17
健康教室 .....		18
☆倶楽部だより☆		
八戸市医師会ゴルフニュース（第6報） .....		20
人・ひと .....		22・23
ドイツ留学思い出昔話40. 所変われば品変わる(8)		
（ドイツの子供に関する事柄） .....	橋本 功 ..	24
八戸市休日夜間急病診療所利用状況 .....		26
研修～リレー日誌～ .....		27・28
八戸市医師会立八戸准看護学院令和6年度学生募集要項 .....		30
八戸市医師会誌投稿規定 .....		31
会員消息 .....		32
事務局日誌メモ .....		33
行事予定 .....		33
編集後記 .....		34

### 表紙絵解説

ほおずきは、緑から赤に染まっていく様子が綺麗です。赤く色付くと庭先がパーッと明るくなります。

去年は、葉脈を残して『透かしほおずき』を作ってみました。イマイチの出来栄えでした。2週間程、水につけて、表面が溶けてきたら歯ブラシで擦り、漂白剤を入れると真っ白になるそうです。今年も挑戦してみようと思います。

（大池 薫）

## 巻 頭 言

# 多 受 容 体 ア ゴ ニ ス ト

青森労災病院 院長

玉 澤 直 樹

糖・脂質代謝に関わるエネルギー代謝には多数の核内受容体や転写因子がクロストークを介してシステム全体を重層的に制御調整している。

ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体(PPAR)には $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ の3つの受容体サブタイプが存在し、 $\alpha$ アゴニストは $\beta$ 酸化を介して高脂血症の改善、 $\gamma$ アゴニストはインスリン抵抗性を改善する糖尿病治療に役立つ。よって、 $\alpha$ と $\gamma$ の両方を活性化するアゴニストは高脂血症と糖尿病治療の両方に作用する可能性があり、両アゴニストの合剤を含めて多くの多受容体アゴニストの開発が試みられてきた(実際は副作用などで、臨床応用には至らず)。

最近の糖尿病治療薬インクレチン関連薬の進歩には目を見張るものがある。消化管から分泌され、膵に作用してグルコース依存性にインスリン分泌を促進するインクレチンには、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(GIP)とグルカゴン様ペプチド1(GLP-1)がある。治療薬としての応用を考えたとき、GIPは2型糖尿病でも血中レベルが減少しておらず、GIPを投与してもインスリン増加が認められなかったことやグルカゴン分泌や脂肪合成を促進することから、むしろ肥満を助長させることが懸念された。それに対し、GLP-1は糖尿病患者で分泌が減少しており、GLP-1の投与はインスリンを増加させた。そのため、GLP-1が先んじて臨床応用され、GLP-1受容体作動薬として日本でも2010年に処方可能となった。食事により血糖値が高くなったときに膵臓に作用してインスリン分泌を促すため低血糖を起こしにくい。それに加えて、胃にも作用して胃の動きを抑え、食欲も抑えるため、体重を増やしたくない人に向いているとされている。週1回の注射で効果が持続するものや、のみ薬タイプのもも出ている。

臨床的に治療薬としての応用が遅れたGIPであるが、天然GIPペプチド配列をベースとした単一分子が、GLP-1受容体にも結合するよ

うに改変され、かつ選択的に長時間作用する持続性GIP/GLP-1受容体作動薬が開発された(2022年9月に承認)。当初、同薬剤の作用はGLP-1受容体を介したものでだろうと予想され“進化形”あるいは“スーパー”GLP-1受容体作動薬として捉えられた。しかしその後、GIPとGLP-1の同時投与により、GIPあるいはGLP-1受容体作動薬単独より強い血糖降下・体重減少作用を示すことが明らかとなり、薬理学的レベルのGIPとGLP-1で2つの受容体を同時に活性化することにより、相乗的な効果が得られると解釈されるようになった。加えて、最近の報告では、ヒト膵島でのGIP受容体を介したシグナル伝達が、インスリン分泌の刺激で重要であることも指摘されている。すなわちGIP/GLP-1受容体作動薬が多受容体アゴニストとして有用であることを示唆している。

SU薬とインスリンの二刀流で糖尿病治療に当たってきた者には、その厄介な副作用である重篤な低血糖と体重増加をGIP/GLP-1受容体作動薬が単剤で改善できるというのは、願ってもないことである。

グルカゴンは、インスリンとは逆に血糖を上昇させるホルモンで、GLP-1はグルカゴンの分泌を阻害するが、GIPはグルカゴンの分泌を刺激するとされている。しかし、薬理学的量のGIPはグルカゴン分泌をむしろ抑制する可能性が示され、これまでグルカゴンについては、受容体拮抗薬の開発が試みられていたのに、逆にグルカゴン/GIP/GLP-1受容体作動薬といった多受容体アゴニストまでもが開発される状況となっている。

インクレチン関連薬は未だ新薬であり、糖尿病薬として評価されるべき心血管イベント抑制作用や腎保護作用については未だ知見が少ない。持続性がありかつ薬理学的量を長期にわたって投与することによる未知の副作用が存在する可能性も考えられる。興味と期待をこめて慎重に今後の治療経緯を見守っていく必要がある。