

3 インクレチン関連薬

はじめに

▶ 糖尿病患者では骨折リスクが高いことが知られており、いったん骨折が生じるとQOLが著しく障害されるため、骨折の予防が非常に重要である。2型糖尿病患者では、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(GIP)やグルカゴン様ペプチド(GLP-1)といったインクレチンの作用が低下していることが知られているが、GIPおよびGLP-1受容体欠損マウスはともに骨粗鬆症の所見を呈することが明らかになり、GIPとGLP-1はそれぞれ異なるメカニズムで骨代謝調節に関与することが示された。インクレチン関連薬に関しては、GLP-1受容体作動薬やジペプチジルペプチダーゼ(dipeptidyl peptidase-4: DPP-4)阻害薬の骨折リスクへの影響が検討されているが、数年間の観察期間では骨折リスク低減効果が得られるかどうかの結論は出ていないのが現状である。本項では、インクレチン関連薬と骨折リスクの関係について概説する。

インクレチンの骨への作用

GIPやGLP-1はインクレチンとして知られており、食後の血糖上昇を抑制する作用を有する。生体のインクレチン作用を増強する薬剤(インクレチン関連薬)として、GLP-1に類似したペプチドを皮下注射で投与するGLP-1受容体作動薬や、GIPやGLP-1を分解する酵素であるDPP-4の活性を阻害するDPP-4阻害薬が糖尿病治療薬として使用されている。古くから食後に骨吸収の抑制が認められることが知られており¹⁾、GIPもGLP-1も骨代謝調節に関与するため、インクレチン関連薬は骨折リスクに影響する可能性が考えられる。初めに、受容体欠損マウスを用いたインクレチンの骨への作用を紹介する。

GIPの骨への作用

GIP受容体は骨芽細胞に存在し、GIPを作用させると骨芽細胞内のcyclic adenosine monophosphate (cAMP) 濃度が上昇する。筆者らは、マウス骨芽細胞にGIPを作用させると、副甲状腺ホルモン(PTH)を作用させたときと同様に、エトポシドにより誘導される骨芽細胞のアポトーシスを抑制することを示した²⁾。一方、GIPの破骨細胞への作用について、筆者らは、pit assayを用いた成熟破骨細胞の骨吸収能への影響、および骨芽細胞と骨髄細胞の共存培養系を用いた破骨細胞の分化・誘導への影響を検討し、GIPは直接的な影響を持たないと報告している²⁾。しかしその後、破骨細胞におけるGIP受容体の存在が明らかにされ³⁾、GIPにはPTHにより増加した骨吸収を直接的に抑制する働きがあることが示された。

筆者らはGIP受容体欠損マウスの骨表現型の解析を行い、GIP受容体欠損マウスは、野生型マウスと比較して骨梁が細く、骨粗鬆症の所見を呈していることを明らかにした(図1)²⁾。脛骨の骨組織を調べたところ、GIP受容体欠損マウスと野生型マウスの骨芽細胞数には大きな差はみられなかったが、破骨細胞数は、GIP受容体欠損マウスで明らかに増加していた。骨形態計測法により詳細に検討を行ったところ、野生型マウスと比較して、GIP受容体欠損マウスで、成熟した破骨細胞である多核破骨細胞数が有意に増加しており、これに一致して骨吸収マーカーで

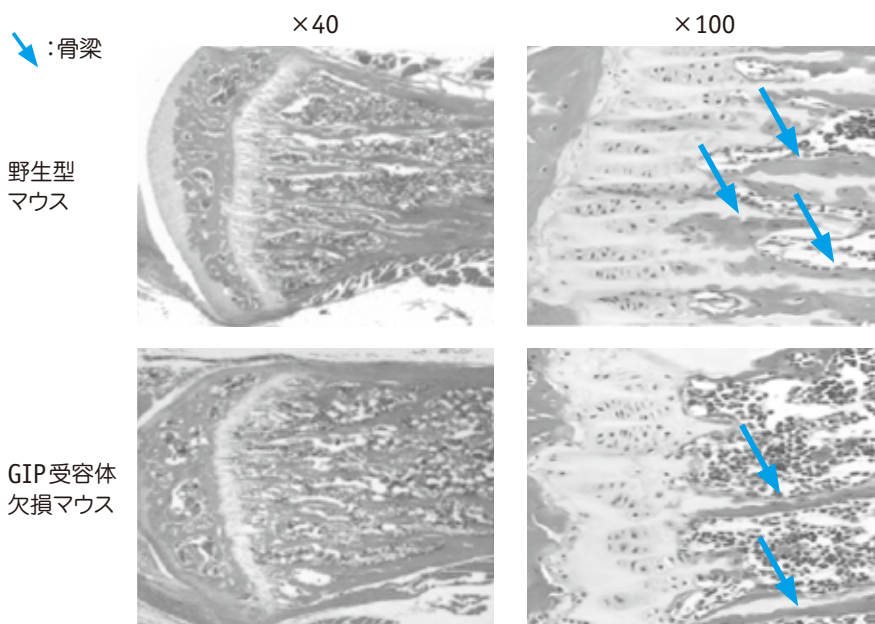


図1 ▶ GIP受容体欠損マウス(8週齢, オス)の脛骨組織像(HE染色)

(文献2より引用)

ある尿中DPD濃度の上昇が認められた。骨形態計測上、骨形成の指標についても、骨形成速度、石灰化速度の有意な低下が認められた。さらに血中カルシウム濃度は、食前には差はなく、食後のみGIP受容体欠損マウスで有意な上昇を認めた²⁾。GIPは食後にのみ分泌されるため、細胞表面受容体を介した骨芽細胞内のcAMP濃度の間欠的な上昇によって骨形成が促進され、食事時のカルシウムが骨に蓄えられると考えられる。

以上をまとめると、マウスにおいては、間欠的なGIPの上昇は、骨芽細胞への直接作用と、骨芽細胞を介する破骨細胞への間接作用によって、骨代謝をアナボリックに調節している可能性が示唆される(図2)。一方、GIP過剰発現マウスは、対照マウスと比較して骨密度および骨塩量が有意に高く、骨形成マーカーである血中オステオカルシン(OC)濃度の有意な上昇と、骨吸収マーカーであるピリジノリン濃度の有意な低下を示し、破骨細胞数の減少を認めた⁴⁾。以上の結果から、マウスにおいては、GIPは骨吸収の抑制と骨形成の促進を介して、骨量を増加させる可能性が示唆された。

GLP-1の骨への作用

骨芽細胞にGLP-1受容体は存在しておらず、破骨細胞におけるGLP-1受容体の存在は不明である。筆者らは、GIPの場合と同様の実験系で、GLP-1の骨芽細胞・破骨細胞への作用を検討した⁵⁾。GIPとは異なり、GLP-1を作用させても骨芽細胞内のcAMP濃度は上昇せず、GLP-1は、エトポシドにより誘導される骨芽細胞のアポトーシスを抑制しなかった。また、破骨細胞に関してもGLP-1の直接

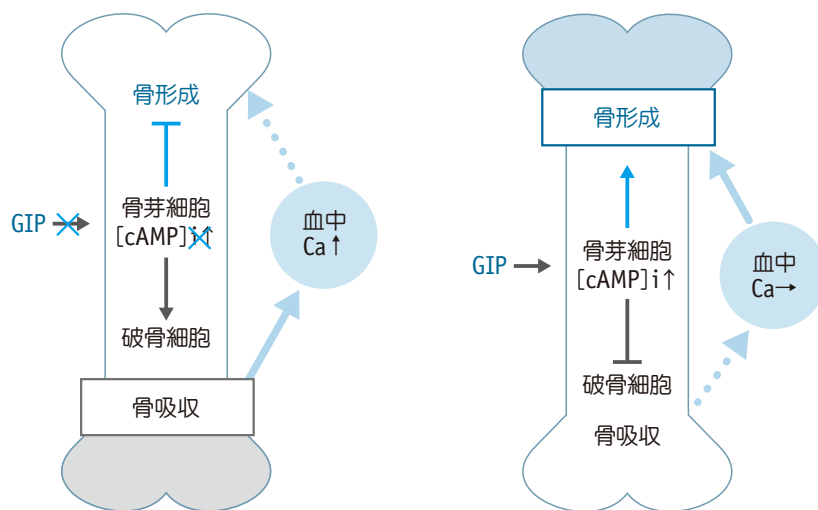


図2▶ GIPによる骨Ca代謝調節機構

的作用はみられなかった。

筆者らは、GLP-1 受容体欠損マウスの骨表現型の解析を行い、定量的CT法により、GLP-1 受容体欠損マウスは野生型マウスと比較して、脛骨の総骨密度が有意に減少しており、腰椎・脛骨とも皮質骨密度が有意に低下していることを報告した⁵⁾。皮質骨密度の減少を反映して、骨強度の指標である、最小断面二次モーメント、および断面二次極モーメントは、GLP-1 受容体欠損マウスの脛骨において有意な低下を認めた。骨形態計測上、GLP-1 受容体欠損マウスの脛骨において、有意な骨量の減少が認められ、多核破骨細胞数および吸収面 (ES/BS) といった骨吸収に関連する指標が有意に増加していた (図3)⁵⁾。さらに、骨芽細胞面、石灰化速度、骨形成速度といった骨形成に関連する指標の有意な低下が認められた。

GLP-1 は骨芽細胞・破骨細胞への直接作用はないが、GLP-1 受容体は甲状腺C細胞に発現しており、GLP-1 は細胞内cAMP濃度の上昇を介して、培養C細胞からのカルシトニン分泌を促進することが知られている⁶⁾⁷⁾。筆者らは、GLP-1 受容体欠損マウスの甲状腺カルシトニン遺伝子発現レベルが野生型マウスと比較して低いこと、また、野生型マウスにGLP-1 受容体アゴニストであるExendin-4を投与すると甲状腺カルシトニン遺伝子発現が誘導されることを明らかにした⁵⁾。さらに、GLP-1 受容体欠損マウスでは、野生型マウスと比較して骨吸収が亢進しており、骨吸収マーカーである尿中DPDの有意な上昇を認めるが、カルシトニン

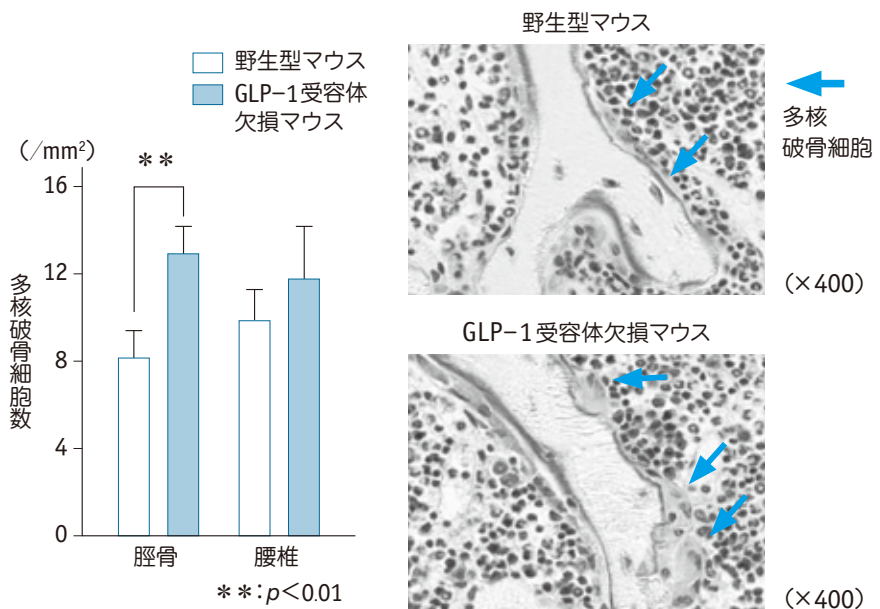


図3 ▶ GLP-1 受容体欠損マウス (6週齢, オス) における多核破骨細胞 (骨形態計測) (文献5より引用)

を投与すると過剰な骨吸収が抑制されることを示した。これらの結果から、マウスにおいては、GLP-1は甲状腺C細胞からのカルシトニン分泌を介して、骨吸収を間接的に調節している可能性が示唆された(図4)。

さらに、動物モデルにおいてGLP-1投与により骨量増加が認められた⁸⁾⁹⁾ため、インクレチン関連薬がヒトの骨代謝を改善する可能性が期待された。

インクレチン関連薬と骨折リスク

GLP-1受容体作動薬と骨折リスク

2015年、Suらにより、GLP-1受容体作動薬(リラグルチドまたはエキセナチド)の骨折リスクに関して、プラセボまたは他の糖尿病薬と比較した、ランダム化比較研究のメタアナリシスが報告された¹⁰⁾。リラグルチドとエキセナチドの効果が別々に解析され、リラグルチドでは骨折リスク低減が示された(Mantel-Haenszel odds ratio = 0.38, 95% CI 0.17-0.87)が、一方、エキセナチドでは逆に骨折リスク増加という結果であった(MHOR = 2.09, 95% CI 1.03-4.21)。しかし、その後に発表された、リラグルチドとエキセナチドを区別せずに行われたpopulation-based cohort study研究¹¹⁾(GLP-1受容体作動薬使用者 vs 非使用者adjusted HR 0.99, 95% CI 0.82-1.19)、GLP-1受容体作動薬使用者と他の糖尿病薬使用者の比較研究¹²⁾(adjusted OR 0.78, 95% CI 0.44-1.39)の結果はともに、GLP-1受容体作動薬が骨折リスクに有意な影響を示すものではなかった。

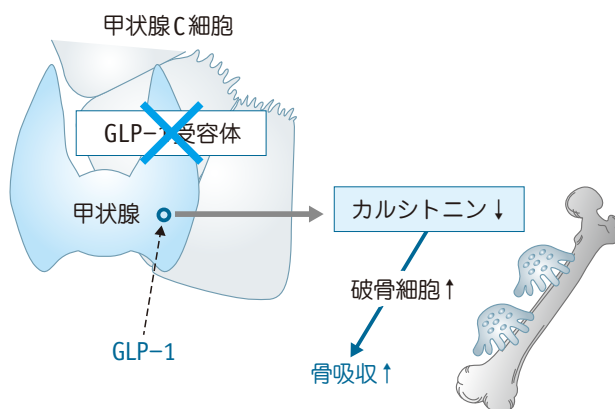


図4 ▶ GLP-1受容体欠損マウスにおける骨代謝調節機構

DPP-4阻害薬と骨折リスク

インクレチン関連薬と骨折リスクに関するヒトのデータとして、GLP-1受容体作動薬に先駆けて報告されたのが、2011年のMonamiらによるDPP-4阻害薬と骨折リスクに関するメタアナリシスである¹³⁾。これによると、DPP-4阻害薬はプラセボと比較して約40%の骨折リスク低減が示され、インクレチン関連薬の骨代謝への正の影響に期待が高まった。しかし、その後、DPP-4阻害薬は骨折リスクに影響しないという報告が相次いで発表されたが¹⁴⁾¹⁵⁾、いずれの報告も短期間(24週から長くても1年余り)であることからDPP-4阻害薬と骨折リスクとの関係について明確な結論は出ていなかった。

最近、より長期のDPP-4阻害薬と骨折リスクに関する研究結果が発表され¹⁶⁾、4~8.5年以上にわたってDPP-4阻害薬を使用しても、すべての骨折リスク (adjusted HR 0.75, 95% CI 0.52-1.09) や股関節の骨折 (adjusted HR 1.24, 95% CI 0.85-1.79) に影響はみられなかったという結果が示された。

おわりに

細胞や動物レベルではインクレチンは骨代謝に影響を及ぼすことは明らかである。しかし、GLP-1受容体作動薬・DPP-4阻害薬ともに、現時点ではヒトの臨床データではインクレチン関連薬は骨折リスク抑制効果があるという結論には至っていない。当初、各研究報告間の相違は、観察期間が短いためだろうと考えられていたが、より長期間観察した最近の報告のひとつでは有意な影響は認められなかった。動物の結果がそのままヒトに適用されるかどうかについては慎重に観察する必要があり、長期間の観察データの集積が待たれる。

臨床におけるポイント・注意点

- ▶ GIPは骨吸収を抑制し、骨形成を促進する。
- ▶ GLP-1は甲状腺C細胞からのカルシトニン分泌を介して、骨吸収を間接的に調節する。
- ▶ インクレチン関連薬 (GLP-1受容体作動薬・DPP-4阻害薬) に関して、ヒトの臨床データではインクレチン関連薬は骨折リスク抑制効果があるという結論には至っていない。