

SU薬の膵β細胞，心臓，血管平滑筋への作用

長嶋一昭 稲垣暢也

京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学

はじめに

スルホニル尿素(SU)薬は、1950年代に抗菌作用を有するスルホンアミド薬を基にしたカルブタミドおよびトルブタミドの開発に端を発し、近年、Dipeptidyl peptidase (DPP)-4阻害薬が上市されるまで本邦で最も広く使用されてきた2型糖尿病治療薬である。経口血糖降下薬は、患者の糖尿病病態に応じて「インスリン抵抗性改善系」、「インスリン分泌促進系」あるいは「糖吸収・排泄調節系」薬剤を単独または併用にて使用されるが、SU薬は「インスリン分泌促進系」の代表的薬剤である(図1)。SU薬は、膵β細胞ATP感受性K⁺(K_{ATP})チャンネルの構成サブユニットSUR1と結合し薬効を発現する

(図2)。SU薬には、SUR1に結合するために重要な構造が2つ(SU構造およびbenzamide構造)あり、SU構造のみを有するもの、SU構造とbenzamide構造の両者を有するものに大別される(図3)。

一方、K_{ATP}チャンネルは、膵β細胞だけでなく、心筋・骨格筋、平滑筋、血管平滑筋、大脳黒質、視床下部腹内側核にさまざまなサブユニット構成で存在し、各組織で重要な機能を担っている(表)。各組織におけるK_{ATP}チャンネルを構成するサブユニット構成と各SU薬の有する薬剤構造の組み合わせにより、各組織におけるSU薬の薬効が異なる。

膵β細胞への作用

SU薬の主作用は、膵β細胞インスリン分泌促進

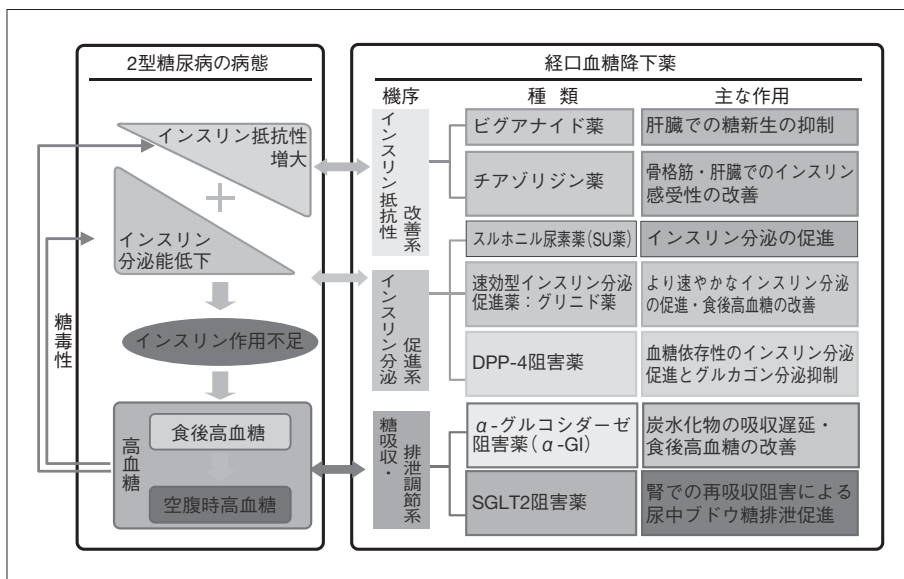


図1 経口血糖効果薬の分類と病態に合わせた選択

(日本糖尿病学会 編・著：糖尿病治療ガイド2014-2015, p.29, 文光堂2014から抜粋)

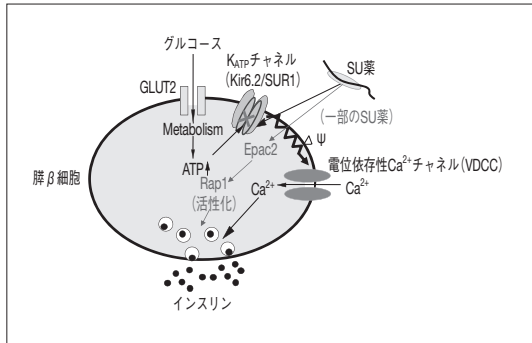


図2 グルコース, SU薬による膵β細胞インスリン分泌機序

表 組織特異的 K_{ATP}チャネルのサブユニット構成

発現組織	サブユニット構成
膵β細胞	Kir6.2/SUR1
心筋(心室)・骨格筋	Kir6.2/SUR2A
心筋(心房)	Kir6.2/SUR1
心臓刺激伝導系	Kir6.1/Kir6.2/SUR2B
平滑筋	Kir6.2/SUR2B
血管平滑筋	Kir6.1/SUR2B
大脳黒質	Kir6.2/SUR1
視床下部腹内側核	Kir6.2/SUR1

作用である。通常、生理的経口摂食ではグルコース等の刺激によりインスリン分泌が惹起されるが、その主たる経路(K_{ATP}チャネルを介する経路; triggering pathway)として、①糖輸送担体(GLUT2)を介してグルコースが細胞外から細胞内へ取り込まれ、②解糖系およびミトコンドリア内での酸化的リン酸化によりATPが産生され細胞内ATP/ADP比が上昇し、③ATPがK_{ATP}チャネルのチャンネルポア(孔)を形成するKir6.2に結合しチャンネルを閉鎖し、④細胞外へのK⁺流出が抑制され細胞膜脱分極が起こり、⑤電位依存性Ca²⁺チャンネル(VDCC)が開き、⑥細胞内Ca²⁺流入刺激によりインスリンが分泌されるとの機序であることがわかっている(図2)。SU薬によるインスリン分泌は、上記グルコース刺激時のような代謝を介さず、直接K_{ATP}チャネルを構成する調節サブユニットSUR1に結合して、以下グルコース刺激時と同様の経路をとり、インスリ

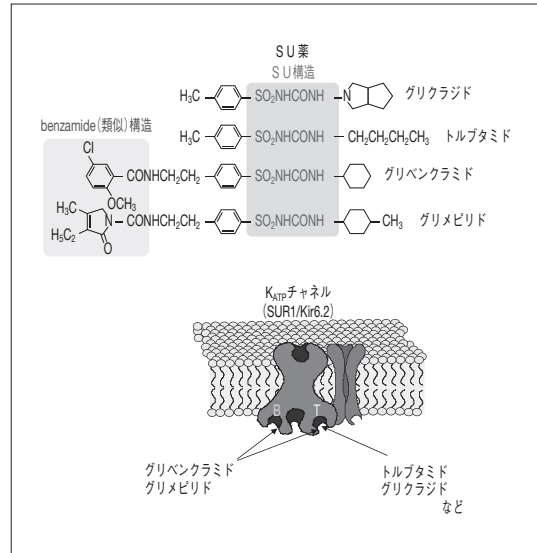


図3 K_{ATP}チャネルにおけるSU薬結合部位およびSU薬の構造

T: tolbutamide 結合部位, B: benzamide 結合部位

ン分泌を惹起する(図2)。さらに一部のSU薬(トルブタミド, グリベンクラミドなど)は、インクレチンによるインスリン分泌経路であるcAMP依存性インスリン分泌経路の中の特に関与するPKA非依存性調節性分泌に関与するEpac2Aに結合し、低分子量G蛋白質Rap1を活性化することによりインスリン分泌を惹起させ得ることが明らかとなっている¹⁾(図2)。

● 心臓への作用

心臓では部位により異なるサブユニット構成のK_{ATP}チャネルが存在する(表)。心房筋にはKir6.2とSUR1²⁾、心室筋にはKir6.2とSUR2A³⁾、心臓刺激伝導系はKir6.1およびKir6.2とSUR2B⁴⁾で構成されるK_{ATP}チャネルが存在する。

1. 心筋(心房筋: Kir6.2/SUR1, 心室筋: Kir6.2/SUR2A)

心室筋のK_{ATP}チャネル(Kir6.2/SUR2A)は、通常はほとんど閉鎖されているが、心筋虚血時には心筋内ATP濃度低下により開口し、虚血プレコンディショニングに関与し、心筋梗塞時の梗塞巣拡大を抑



制する防御機構(虚血耐性)を担うと考えられている⁵⁾。benzamide 構造を有する一部のSU薬(グリベンクラミドなど)は、SUR1だけでなく心室筋 K_{ATP} チャンネルを構成するSUR2Aにも親和性があり、チャンネル活性を阻害するため、心筋 K_{ATP} チャンネルを介した虚血プレコンディショニングを阻害する可能性が指摘されている。ヒトにおける冠動脈形成術時の冠動脈内バルーンカテーテルを用いた擬似心筋虚血状態での検討でも、グリベンクラミド内服により心筋虚血耐性が減弱することが報告され⁶⁾、高齢者では、この心筋 K_{ATP} チャンネル開口を介した虚血プレコンディショニングが顕著に減弱するとの報告もある⁷⁾。また、SU薬による心筋虚血時 K_{ATP} チャンネル開口阻害は、本来の心筋エネルギー消費抑制を阻害し、心筋細胞死を促進する可能性も考察されている。ヒトでの検討においても、心室筋 K_{ATP} チャンネルへの親和性が強いグリベンクラミドは、他のSU薬(グリクラジドやグリメピリド)と比べ、全死亡および心血管死亡率が高いとの報告や⁸⁾、SU薬は死亡率増加との関連があるとするメタ解析結果も報告されている⁹⁾。

2. 心臓刺激伝導系(Kir6.1およびKir6.2/SUR2B)

心臓刺激伝導系に存在する K_{ATP} チャンネル(Kir6.1およびKir6.2/SUR2B)は、心筋虚血時に開口することで早期再分極を誘導し、心電図QT間隔の短縮、不応期を短縮し、リエントリー性不整脈発生に関与する可能性が指摘されており、グリベンクラミドなどの一部のSU薬(K_{ATP} チャンネル活性阻害薬)が心筋虚血誘発性不整脈を抑制し¹⁰⁾、 K_{ATP} チャンネル開口薬pinacidiでは逆の効果も報告されている¹¹⁾。Kir6.1 S422L変異(gain-of-function:機能増強変異)を有する早期再分極症候群の症例も報告されている¹²⁾。

また一方で、 K_{ATP} チャンネルは、心臓刺激伝導速度調節に関与し、心筋虚血時の心電図PR間隔延長に関与するとの報告もある。グリベンクラミドは、心筋虚血誘発性PR間隔延長を抑制し、心筋虚血誘発

性伝導異常を抑制している可能性が報告されている¹³⁾。心臓刺激伝導系における K_{ATP} チャンネルの担う役割についてはいまだ詳細不明の点が多く残されている。

● 血管平滑筋への作用

血管平滑筋に存在する K_{ATP} チャンネル(Kir6.1/SUR2B)は、血管のトーン調節に重要な役割を担い、 K_{ATP} チャンネル開口により血管平滑筋を弛緩させ血圧を低下させることが知られている。さらに血管平滑筋 K_{ATP} チャンネルが、異型狭心症類似の虚血発作による心臓突然死に関与することがKir6.1遺伝子欠損マウスの実験で報告され¹⁴⁾、ヒトでもKir6.1遺伝子変異(loss-of-function:機能低下変異)による乳児突然死症候群の患者が報告されている¹⁵⁾。しかしながら、血管平滑筋 K_{ATP} チャンネルに親和性を有する一部のSU薬(グリベンクラミドなど)の心臓突然死等への関与の可能性はいまだ不明の点が多い。

● おわりに

SU薬の標的機能性蛋白質である K_{ATP} チャンネルは、膵β細胞、心臓、血管平滑筋を含む多臓器に存在し、そのサブユニット構成によりATPやSU薬への感受性が大きく異なる。心臓などでは、同一臓器内でも部位により異なるサブユニット構成の K_{ATP} チャンネルが共存するため、これらすべての影響を統合して機能・病態への影響を考慮する必要がある。近年、新生児糖尿病の発症原因遺伝子として K_{ATP} チャンネル(Kir6.2/SUR1)遺伝子異常が報告され、変異部位によりSU薬薬効の残存が確認され、インスリン治療以外の新たな治療選択肢が確立されたことは大きなトピックとなった。また、膵外作用に関しても遺伝子変異により予期せぬSU薬反応性の要因となり得る可能性もある。今後も、臓器特異的SU薬反応性の詳細な検討と病態への影響に関する知見の集積が期待される。

文献

- 1) Zhang CL, Katoh M, Shibasaki T, et al : The cAMP sensor Epac2 is a direct target of antidiabetic sulfonylurea drugs. *Science* 2009 ; **325** : 607-610
- 2) Flagg TP, Kurata HT, Masia R, et al : Differential structure of atrial and ventricular K_{ATP} : atrial K_{ATP} channels require SUR1. *Circ Res* 2008 ; **103** : 1458-1465
- 3) Inagaki N, Gono T, Clement JP, et al : A family of sulfonylurea receptors determines the pharmacological properties of ATP-sensitive K^+ channels. *Neuron* 1996 ; **16** : 1011-1017
- 4) Bao L, Kefaloyianni E, Lader J, et al : Unique properties of the ATP-sensitive K^+ channel in the mouse ventricular cardiac conduction system. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011 ; **4** : 926-935
- 5) Seino S, Miki T : Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K^+ channels. *Prog Biophys Mol Biol* 2003 ; **81** : 133-176
- 6) Tomai F, Crea F, Gaspardone A, et al : Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K^+ channel blocker. *Circulation* 1994 ; **90** : 700-705
- 7) Lee TM, Su SF, Chou TF, et al : Loss of preconditioning by attenuated activation of myocardial ATP-sensitive potassium channels in elderly patients undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 2002 ; **105** : 334-340
- 8) Khalangot M, Tronko M, Kravchenko V, et al : Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks : data from large Ukrainian observational cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2009 ; **86** : 247-253
- 9) Monami M, Genovese S, Mannucci E : Cardiovascular safety of sulfonylureas : a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013 ; **15** : 938-953
- 10) Gross GJ, Auchampach JA : Role of ATP dependent potassium channels in myocardial ischaemia. *Cardiovasc Res* 1992 ; **26** : 1011-1016
- 11) Chi L, Prichard ACG, Lucchesi BR : Profibrillatory actions of a pinacidil in a conscious canine model of sudden coronary death. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990 ; **15** : 452-464
- 12) Delaney JT, Muhammad R, Blair MA, et al : A KCNJ8 mutation associated with early repolarization and atrial fibrillation. *Europace* 2012 ; **14** : 1428-1432
- 13) Bao L, Kefaloyianni E, Lader J, et al : Unique properties of the ATP-sensitive K^+ channel in the mouse ventricular cardiac conduction system. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011 ; **4** : 926-935
- 14) Miki T, Suzuki M, Shibasaki T, et al : Mouse model of Prinzmetal angina by disruption of the inward rectifier Kir6. 1. *Nat Med* 2002 ; **8** : 466-472
- 15) Tester DJ, Tan BH, Medeiros-Domingo A, et al : Loss-of-function mutations in the KCNJ8-encoded Kir6. 1 K (ATP) channel and sudden infant death syndrome. *Circ Cardiovasc Genet* 2011 ; **4** : 510-515