



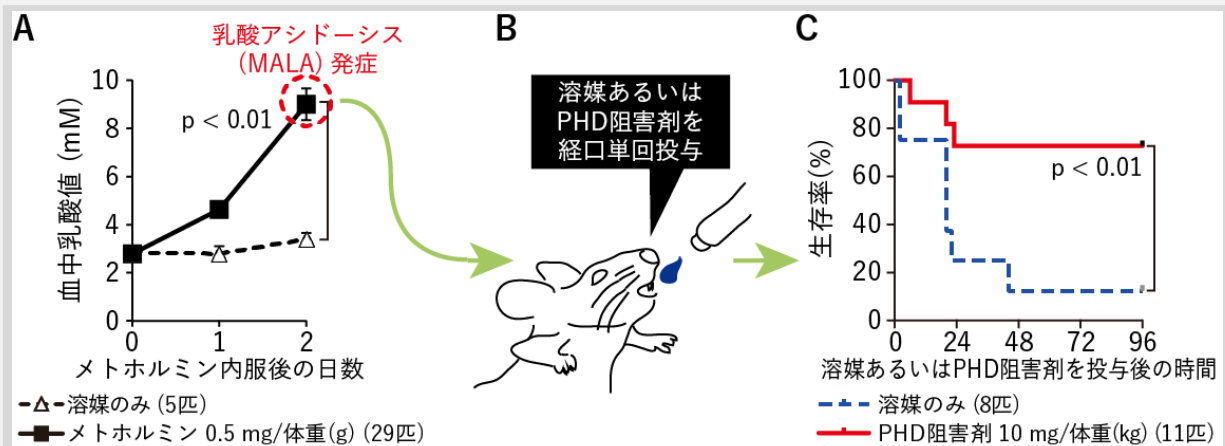
糖尿病治療の重篤な副作用に対する特効薬 ～細胞が持つ酸素濃度センサーを治療標的に～

九州大学生体防御医学研究所の南嶋洋司特任准教授および慶應義塾大学医学部医化学教室・麻酔学教室の研究グループは、第一三共株式会社との共同研究を通じて、糖尿病治療薬メトホルミンの致死的な副作用である乳酸アシドーシスに対して、低酸素状態に対する生体応答反応（低酸素応答）を活性化する薬剤が治療薬として極めて有効であることを明らかにしました。

メトホルミンは、世界で最も多く処方されている2型糖尿病の治療薬ですが、血糖を低下させる作用以外にも癌細胞の増殖抑制・発癌率の低下・寿命の延長などの様々な作用を有することが報告されつつあります。60年以上使用されている古い薬であり薬価が安いことから、今後世界中で内服者数が増加することが予想されます。しかし腎機能が低下した人がメトホルミンを内服すると、致死率が約50%と極めて高い『メトホルミン関連乳酸アシドーシス(MALA)』が副作用として発症してしまうことが問題でした。

本論文では、**酸素濃度センサー分子であるプロリン水酸化酵素 PHD の酵素活性を抑制する薬剤 (PHD 阻害剤)** によって乳酸からのブドウ糖の合成（糖新生）に関与する遺伝子群の発現が上昇し、血中乳酸の肝臓や腎臓への取り込みが亢進することによって乳酸アシドーシスを発症したマウスの生存率を劇的に改善できることを明らかにしました。このことはこれまで対症療法しか治療法がなかった乳酸アシドーシスに対して PHD 阻害剤が特効薬となり得る可能性を示しました。

本研究成果は、2017年6月12日に米国科学雑誌「Molecular and Cellular Biology」のオンライン版に掲載されました。<http://dx.doi.org/10.1128/MCB.00248-17>



(A) アデニン含有食を給餌して腎機能が低下したマウスにメトホルミンを内服(■)させると、溶媒のみを内服させたマウス(△)と比較して血中乳酸値が有意に上昇し、メトホルミン関連乳酸アシドーシス(MALA)が発症する。(B)MALAを発症したマウスに溶媒のみあるいはPHD阻害剤を単回経口投与する。(C)PHD阻害剤で治療したマウス(赤)は、溶媒のみ投与したマウス(青)と比較して生存率が劇的に改善した。

研究者からひとこと：

全世界で1億2千万人以上が服用しているメトホルミンは優れた糖尿病治療薬ですが、発症頻度は低いながらもひとたび発症すると致死的な乳酸アシドーシスが副作用として知られていました。今回の研究成果により、メトホルミン内服に限らず、致死性乳酸アシドーシスへの確実な救済策が確立されれば、と思います。