

## DPP-4 に関する最近の話題

～薬物代謝酵素，抗がん剤標的分子として注目される DPP-4～

執筆担当：朝倉 充俊（信州大学医学部附属病院 薬剤部）

トピックス担当：林 太祐（日本医科大学付属病院 薬剤部）

### 1. はじめに

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) は，2 型糖尿病治療薬「DPP-4 阻害薬」の登場により医薬品の標的分子として知られるようになったタンパク質である。DPP-4 阻害薬は多くの患者に処方されており，薬剤師として調剤，服薬指導といった日々の業務を行う中で「DPP-4」について意識する機会が多いのではないだろうか。しかし，DPP-4 というタンパク質が，生体内で多彩な機能を発揮することを意識したことのある薬剤師は少ないと思われる。今回のトピックスでは，DPP-4 に関する最近の話題について紹介する。

### 2. DPP-4 の生理機能「酵素活性」と「タンパク質-タンパク質相互作用」

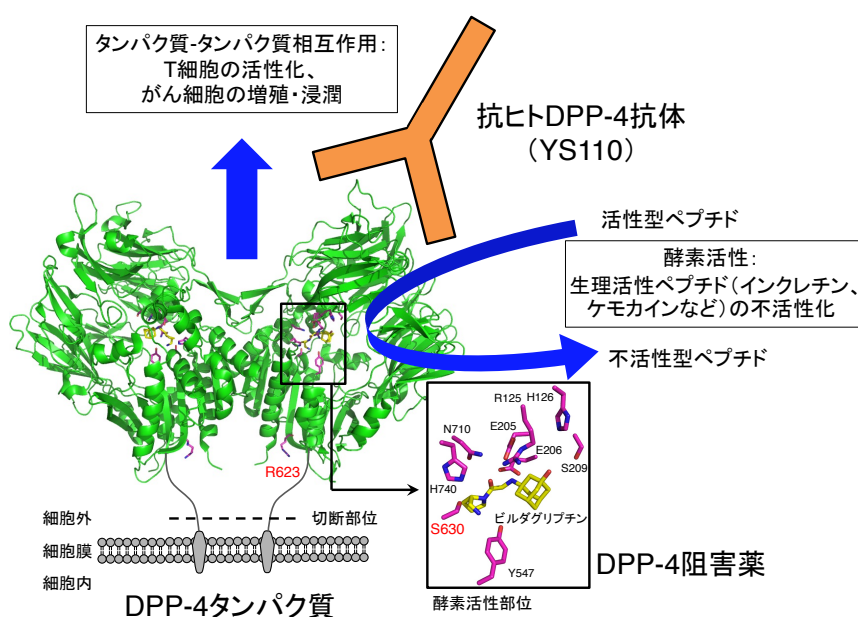


図 1. DPP-4 の生理機能と阻害剤の作用部位

ヒト DPP-4 の構造は Protein Data Bank accession number 3W2T<sup>1)</sup> をもとに，PyMOL software (<http://www.pymol.org>) を用いて描いた。

DPP-4 は肝臓，腎臓，小腸を含む様々な臓器において，主に細胞膜表面に膜タンパク質として発現している<sup>2)</sup>。また，細胞表面に留まる膜結合型 DPP-4 だけでなく，細胞外ドメインが切断されることで可溶性 DPP-4 として血液などの体液中にも存在するため，全身に広

く分布している。膜結合型および可溶型 DPP-4 はどちらも、インクレチン、ケモカイン、神経ペプチド含む約 40 種類の多彩な内因性の生理活性ペプチドを基質として認識し、N 末端のジペプチドを切断する酵素活性（ジペプチジルペプチダーゼ活性）を有する<sup>2)</sup>。この DPP-4 の酵素活性を選択的に阻害することで内因性の活性型インクレチン濃度を高め、インクレチンを介した低血糖リスクの低い優れた血糖降下作用を発揮する 2 型糖尿病治療薬が我々の知る DPP-4 阻害薬である（図 1）。

さらに膜結合型 DPP-4 は、T 細胞活性化抗原 CD26 としても知られており、タンパク質-タンパク質相互作用を介して T 細胞の活性化に関与する<sup>2)</sup>。この DPP-4 を介したタンパク質-タンパク質相互作用は、がん細胞の増殖・浸潤にも関連しており、近年では抗がん剤の標的分子として注目され、後述する抗ヒト DPP-4 抗体（YS110）の創薬を目指した臨床試験が進められている<sup>3, 4)</sup>（図 1）。以上のように、DPP-4 は 2 型糖尿病治療薬の DPP-4 阻害薬が標的としている「酵素活性」だけではなく、様々なタンパク質と結合することにより「タンパク質-タンパク質相互作用」にも関与し生体内で多彩な機能を発揮している。

### 3. 本邦で使用されている DPP-4 阻害薬の特徴

表 1. DPP-4 阻害薬の特徴（インタビューフォームより執筆者作成）

一般名	販売開始	用法	消失半減期	主な消失経路
シタグリプチン	2009 年 12 月	1 日 1 回	12 時間	腎排泄
ビルダグリプチン	2010 年 4 月	1 日 2 回	2 時間	代謝→腎排泄
アログリプチン	2010 年 6 月	1 日 1 回	22 時間	腎排泄
リナグリプチン	2011 年 9 月	1 日 1 回	105 時間	胆汁排泄
テネリグリプチン	2012 年 9 月	1 日 1 回	24 時間	腎排泄/胆汁排泄
アナグリプチン	2012 年 11 月	1 日 2 回	2 時間	腎排泄
サキサグリプチン	2013 年 7 月	1 日 1 回	7 時間	代謝→腎排泄
トレラグリプチン	2015 年 5 月	週 1 回	19 時間	腎排泄
オマリグリプチン	2015 年 11 月	週 1 回	39 時間	腎排泄

本邦では 2009 年 12 月にシタグリプチンが DPP-4 阻害薬として初めて販売開始され、現在では 9 種類の DPP-4 阻害薬が臨床で使用されている（表 1）。DPP-4 の酵素活性には、細胞外ドメインの 630 番目のセリン（Ser630）、740 番目のヒスチジン（His740）などのアミノ酸残基から構成される酵素活性部位が重要な役割を担っている<sup>2)</sup>（図 1）。そのため DPP-4 阻害薬は、いずれの成分も DPP-4 の酵素活性部位付近に存在する基質結合部位に対して選

択的に相互作用し<sup>1)</sup>、DPP-4 と活性型インクレチンとの結合を競合的に阻害することで、インクレチンの不活性化を抑制する。DPP-4 阻害薬の用法用量は、薬物動態を考慮し、服用後に DPP-4 の酵素活性に対する阻害率を 80%以上に保つために、十分な血中濃度を維持することを目標として設定されている。このような背景から、DPP-4 阻害薬の用法には 1 日 1 回服用するもの、週 1 回服用で良いもの、1 日 2 回服用すべきものと様々存在する。また、腎機能障害や肝機能障害を有する患者への用法用量の変更などの対応や、DPP-4 阻害薬間での使い分けにも薬物動態の情報が用いられている。

#### 4. 薬物代謝酵素として機能する DPP-4

DPP-4 阻害薬の薬理効果は全身に分布する DPP-4 に対する阻害率が重要であり、薬物濃度依存的ではないことから、これまでに DPP-4 阻害薬の血中濃度の個人差については注目されてこなかった。一方で、DPP-4 阻害薬において課題とされている長期的な有効性や副作用の個人差を予測するためには、DPP-4 阻害作用を示す有効成分や生成される代謝物の血中濃度を変動させる因子を十分に理解することが求められる。そこで執筆者らは、これまでに DPP-4 阻害薬ビルダグリプチンの適正使用に貢献することを目指した薬物動態に着目した研究を行ってきた。

ビルダグリプチンは、本邦で 2 番目に販売が開始された DPP-4 阻害薬である (表 1)。多くの DPP-4 阻害薬は 1 日 1 回服用であるが、ビルダグリプチンは消失半減期が 2 時間と短いことから 1 日 2 回の服用が必要であるという特徴を有する。ビルダグリプチンの消失過程には代謝が大きな役割を担い、シアノ基の加水分解体である主代謝物 M20.7 へと代謝され不活性化されるが、主代謝酵素は明らかになっていなかった。

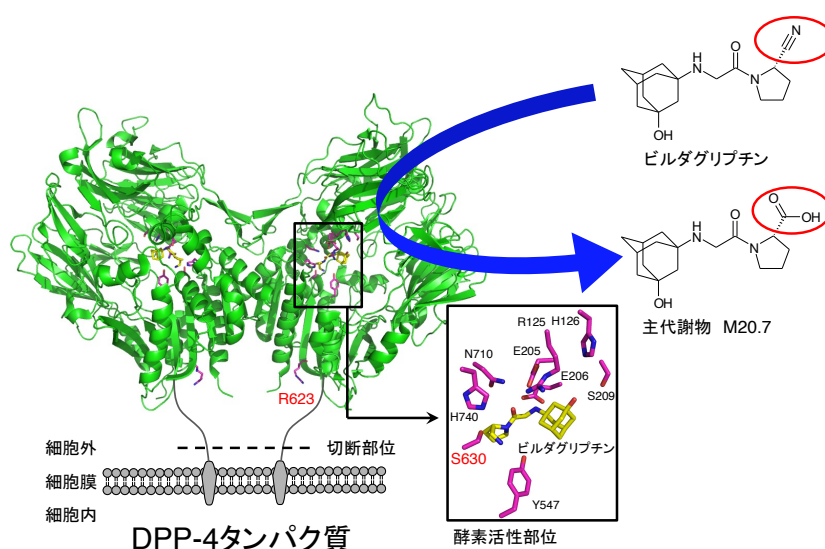


図 2. DPP-4 によるビルダグリプチンの主代謝反応

図 1 と同様にヒト DPP-4 の構造は Protein Data Bank accession number 3W2T<sup>1)</sup> をもとに、PyMOL software (<http://www.pymol.org>) を用いて描いた。

本トピックスでは詳細な実験方法・結果の説明は割愛するが、これまでに酵素発現系やマウスを用いた基礎研究から、ビルダグリプチンの主代謝酵素は薬効の標的分子である DPP-4 であること、および特に肝臓に発現する DPP-4 が代謝に大きく寄与することを明らかにした<sup>5,6)</sup>。このことから DPP-4 は、ヒトの体内では稀なシアノ基の加水分解反応を触媒する薬物代謝酵素として機能することが示された (図 2)。また、遺伝子変異を導入した酵素発現系を用いた検討より、DPP-4 によるビルダグリプチンの代謝には DPP-4 の酵素活性部位の Ser630 が必須であることが明らかとなった<sup>5)</sup>。さらに、ヒト DPP-4 の一塩基多型 (single-nucleotide polymorphism, SNP) として報告されている R623Q の変異は DPP-4 の酵素活性には影響を及ぼさないが、ビルダグリプチンの代謝活性を低下させるという興味深い結果が得られた<sup>5)</sup>。以上より、アミノ酸配列の変異が生じる DPP-4 の SNP においては、ビルダグリプチンの代謝活性が変化する可能性があるため、ビルダグリプチンの血中濃度の個人差の予測にヒト DPP-4 の遺伝子多型の情報が有用であることが示唆された。

2 型糖尿病治療薬は長期間多剤併用で使用されることが多く、代謝酵素の競合阻害や酵素誘導などの併用薬との薬物相互作用により、体内動態が変化することが考えられる。現時点では DPP-4 阻害薬以外に DPP-4 の酵素活性を強力に阻害する薬剤は存在しないため、ビルダグリプチンの代謝に関連した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。一方で、肥満、DPP-4 の SNP といった、DPP-4 の発現量を変化させる因子やビルダグリプチン代謝活性を変動させる因子が、ビルダグリプチンの血中濃度の個人差に関与すると考えられることから<sup>7)</sup>、臨床現場においてビルダグリプチンのレスポonderやノンレスポonderに遭遇した際は、DPP-4 に着目した考察をすることが有用かもしれない。

## 5. 抗がん剤の標的分子として注目される DPP-4

近年、DPP-4 阻害薬の抗がん作用について注目した様々な調査研究が行われている。アメリカの大規模なデータベースを用いた研究では、糖尿病発症後に「がん」と診断された 65 歳以上の肺がん患者 (n = 15,201) および大腸がん患者 (n = 11,657)、合計 26,858 名を対象として、DPP-4 阻害薬使用の有無が、肺がん患者または大腸がん患者の全生存期間 (overall survival, OS) に与える影響について調査された<sup>8)</sup>。その結果、DPP-4 阻害薬単独使用群 (n = 775) において、コントロール群 (DPP-4 阻害薬およびメトホルミンを使用していない患者) (n = 16,742) に比べて、OS の有意な改善が認められた (ハザード比 0.89, 95%信頼区間 : 0.82-0.97)。また、既に抗がん作用について報告されているメトホルミンの単独使用群 (n = 8330) においても、同等の OS の改善が認められた (ハザード比 0.89, 95%信頼区間 : 0.86-0.92)。さらに、興味深いことに DPP-4 阻害薬+メトホルミン併用群 (n = 1011) において、各薬剤の単独投与よりも大きな OS の改善が認められた (ハザード比 0.83, 95%信頼区間 : 0.77-0.90)。この抗がん作用の詳細なメカニズムは明らかとなっていないが、DPP-4 阻害薬により副次的に DPP-4 の基質の 1 つであるケモカインの不活性化が抑制され、ケモカインを介した免疫細胞の遊走が促進されることが関連すると考察されている。現在、シタグリプチン

トリナグリプチンについて、「抗がん剤」としての新たな適応を獲得するために臨床試験が行われている<sup>4)</sup>。今後、DPP-4 阻害薬はさらに多くの幅広い病態の患者に処方される可能性があり、臨床現場ではこれまでに蓄積された 2 型糖尿病患者への使用経験をもとに DPP-4 阻害薬の適正使用に貢献することが求められる。

DPP-4 の「酵素活性」ではなく「タンパク質-タンパク質相互作用」に着目した創薬も進行している。抗ヒト DPP-4 抗体「YS110」は、DPP-4 を介したタンパク質-タンパク質相互作用を阻害することで、がん細胞の増殖・浸潤を抑制する作用を有し、アスベスト暴露により発生することで知られる悪性胸膜中皮腫に対する適応獲得を目指している注射剤である<sup>3, 4)</sup>。これまでにフランスおよび本邦で Phase 1, Phase 2 の臨床試験が行われ、有効性および安全性が検証されている。薬剤師として注目すべき点として、YS110 の用法用量や薬物相互作用、注意すべき副作用などがあげられるが、投与経路や DPP-4 に対する標的部位が異なるため、既存の DPP-4 阻害薬の情報を当てはめることはできないことに留意すべきである。既存の DPP-4 阻害薬と、開発中の抗ヒト DPP-4 抗体についての特徴を表 2 にまとめた。DPP-4 に対する標的部位が異なるという点では、DPP-4 阻害薬と抗ヒト DPP-4 抗体を併用することも想定されるが、YS110 投与後に血液中の可溶性 DPP-4 濃度が低下し副次的に DPP-4 の酵素活性を低下させる所見が認められていることから、臨床における 2 剤の併用については安全性に注意が必要である。現時点で YS110 における注意すべき副作用として、インフュージョンリアクションや間質性肺炎などが報告されている<sup>3)</sup>。既存の DPP-4 阻害薬とは別の作用機序であることを意識して情報を収集する必要がある、特に安全性についてはやや懸念が残る印象であるため、Phase 3 の臨床試験の結果に注目したい。

表 2. DPP-4 阻害薬と抗ヒト DPP-4 抗体の特徴

	DPP-4 阻害薬	抗ヒト DPP-4 抗体
創薬の状況	2 型糖尿病治療薬として、本邦では 9 種類の薬剤が使用されている	悪性胸膜中皮腫の治療薬を目指し「YS110」の臨床試験が行われている
主作用	DPP-4 の「酵素活性」を選択的に阻害し、活性型インクレチン濃度を上昇させる → <b>血糖コントロール改善</b>	DPP-4 (CD26) を介した「タンパク質-タンパク質相互作用」を阻害する → <b>がん細胞の増殖・浸潤を抑制</b>
副次的な作用	<ul style="list-style-type: none"> <li>一部の DPP-4 阻害薬に対する薬物代謝酵素として機能する</li> <li>ケモカインなどインクレチン以外の DPP-4 の基質となる生理活性ペプチドの濃度を上昇させる</li> </ul> → <b>抗がん作用など糖尿病以外の領域でも DPP-4 阻害薬が注目されている</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>血液中の可溶性 DPP-4 濃度を低下させる所見が認められており、副次的に DPP-4 の「酵素活性」も阻害する可能性がある</li> <li>新たな作用機序であり、副作用に注意が必要</li> </ul> → <b>DPP-4 阻害薬との相互作用や副作用に関する今後の情報に注目したい</b>

## 6. 最後に

糖尿病治療薬として使用されている DPP-4 阻害薬は選択的に「酵素活性」を阻害することから、これまで薬剤師を含む医療従事者は DPP-4 の「タンパク質-タンパク質相互作用」に注目する機会がなかった。本トピックスでは、DPP-4 に関する最近の話題とともに、その多彩な生理機能について紹介した。本トピックスが、DPP-4 や関連する薬剤についての知識を整理する際の一助となれば幸いである。

## 利益相反

執筆者は本文に関連し、開示すべき COI 関係にある企業などはない。

## 引用文献

- 1) Nabeno M, Akahoshi F, Kishida H, Miyaguchi I, Tanaka Y, Ishii S, Kadowaki T, A comparative study of the binding modes of recently launched dipeptidyl peptidase IV inhibitors in the active site, *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, **434**, 191-196.
- 2) Mentlein R, Dipeptidyl-peptidase IV (CD26) –role in the inactivation of regulatory peptides, *Regul Pept*, 1999, **85**, 9–24.
- 3) Nakagawa K, Kijima T, Okada M, Morise M, Kato M, Hirano K, Fujimoto N, Takenoyama M, Yokouchi H, Ohe Y *et al.*, Phase 2 Study of YS110, a Recombinant Humanized Anti-CD26 Monoclonal Antibody, in Japanese Patients with Advanced Malignant Pleural Mesothelioma, *JTO Clin Res Rep*, 2021, **2**, 100178.
- 4) Emile V, Delphine G, Ingrid DM, Brigitte B, Validating Cell Surface Proteases as Drug Targets for Cancer Therapy: What Do We Know, and Where Do We Go?, *Cancers (Basel)*. 2022, **14**, 624.
- 5) Asakura M, Fujii H, Atsuda K, Itoh T, Fujiwara R, Dipeptidyl peptidase-4 Greatly Contributes to the Hydrolysis of Vildagliptin in Human Liver, *Drug Metab Dispos*, 2015, **43**, 477-484.
- 6) Asakura M, Fukami T, Nakajima M, Fujii H, Atsuda K, Itoh T, Fujiwara R, Hepatic dipeptidyl peptidase-4 controls pharmacokinetics of vildagliptin in vivo, *Drug Metab Dispos*, 2017, **45**, 237-245.
- 7) 朝倉充俊, 藤原亮一, 伊藤智夫, 厚田幸一郎, ビルダグリプチンの代謝酵素と体内動態変動因子に関する最近の研究, *くすりと糖尿病*, 2015, **4**, 155-165.
- 8) Bishnoi R, Hong YR, Shah C, Ali A, Skelton, WPT, Huo J, Dang NH, Dang LH, Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors as novel agents in improving survival in diabetic patients with colorectal cancer and lung cancer: A Surveillance Epidemiology and Endpoint Research Medicare study, *Cancer Med*, 2019, **8**, 3918-3927.