

インスリン抵抗性改善薬ピオグリタゾンの創製

左右田 隆,^{*,a} 川松 豊,^b 藤田 剛,^c 目黒寛司,^d 池田 衡^e

Discovery and Development of a New Insulin Sensitizing Agent, Pioglitazone

Takashi SOHDA,^{*,a} Yutaka KAWAMATSU,^b Takeshi FUJITA,^c
Kanji MEGURO,^d and Hitoshi IKEDA^e*Pharmaceutical Research Division, Takeda Chemical Industries, Ltd.,^a 2-17-85 Jusohonmachi, Yodogawa-ku, Osaka 532-8686, Japan, Strategic Business Center, Senju Pharmaceutical Co. Ltd.,^b 2-5-8 Hiranomachi, Chuo-ku, Osaka 541-0046, Japan, Osaka TLO,^c 2-1 Yamadagaoka, Suita 565-0871, Japan, Hamari Chemicals, Ltd.,^d 1-4-29 Kunishima, Higashiyodogawa-ku, Osaka 533-0024, Japan and Central Research Laboratory, Maruishi Pharmaceutical Co. Ltd.,^e 2-2-18 Imazu-naka, Tsurumi-ku, Osaka 538-0042, Japan*

(Received July 29, 2002)

Insulin resistance is a characteristic feature of type II diabetes as well as obesity. This insulin resistant state at the peripheral tissue level causes impaired glucose utilization, leading to hyperglycemia. Studies of antidiabetic agents by Takeda originated more than three decades ago when KK mice were introduced, followed by the development of a highly insulin-resistant animal model, KKA^y mice. The first 2,4-thiazolidinedione derivative AL-321, which exhibited hypoglycemic effects in KKA^y mice, was discovered by modification of the hypolipidemic agent AL-294 as a lead compound. Extensive structure-activity relationship studies on the analogues of AL-321 led to the selection of ciglitazone (ADD-3878) as a candidate for clinical evaluation. Ciglitazone, a prototypical compound in the series, was shown to normalize hyperglycemia, hyperinsulinemia, and hypertriglyceridemia in various insulin-resistant animal models without altering normoglycemia in nondiabetic animal models. However, it appeared that a more potent compound was needed for further clinical evaluation of this class of compound. Further study of this series of compounds led to the finding of pioglitazone (AD-4833) as a promising clinical candidate. Pioglitazone clearly ameliorates the abnormal glucose and lipid metabolism in diabetic patients and was marketed in the USA in August 1999 for the treatment of type II diabetes. Pioglitazone is now marketed in more than 40 countries world wide. Historical aspects of our studies on pioglitazone and its biological activities are described.

Key words—pioglitazone; insulin resistance; type II diabetes; hypoglycemic activity; 2,4-thiazolidinedione

1. はじめに

糖尿病は遺伝素因と環境要因が複雑に絡む疾患で、大別するとインスリンの絶対量不足に起因する1型糖尿病とインスリンの作用不足に起因する2型糖尿病がある。頻度的には、後者が圧倒的に多く90%を越える。2型糖尿病の主因は膵β細胞からのインスリン分泌量の低下とインスリン作用の低下

(インスリン抵抗性)によって特徴付けられる。2型糖尿病の患者数は近年増加の一途をたどり、我が国では700万人以上、全世界では1億人以上の患者がいるといわれている。さらに、10-15年後には倍増すると推測され、大血管障害を含む合併症の好発、医療費の増大等社会的な問題になりつつある。この急峻な増加の主因としては、遺伝素因よりむしろ環境要因の変化、特に食事の高栄養化・運動不足・ストレスなどによる肥満の助長によると推測されている。肥満に伴うインスリン抵抗性の実態及び成因については、いまだ十分分っていないが、細胞内インスリン情報伝達機構の障害によると考えられる。本報では2型糖尿病のインスリン抵抗性を改善する薬剤であるピオグリタゾン(開発番号: AD-4833)の発見及び研究開発経緯を紹介するとと

^a武田薬品工業株式会社医薬研究本部(〒532-8686 大阪市淀川区十三本町2-17-85), ^b干寿製薬株式会社経営戦略室(〒541-0046 大阪市中央区平野町2-5-8), ^c大阪産業振興機構 TLO 事業部(〒565-0871 吹田市山田丘2-1), ^d浜理薬品工業株式会社(〒533-0024 大阪市東淀川区柴島1-4-29), ^e丸石製薬株式会社中央研究所(〒538-0042 大阪市鶴見区今津中2-2-18)

*本総説は、平成14年度日本薬学会創薬科学賞の受賞を記念して記述したものである。

もにその薬理作用を解説する。

2. 糖尿病モデル動物の基礎研究と応用

1960年代初頭、武田薬品工業㈱医薬研究部門で肥満及びそれに関連する疾患の基礎研究が開始された。1963年に名古屋大学農学部から導入した糖尿病自然発症 KK マウスの基礎研究¹⁾は、その後の研究進路を決める鍵となった。KK マウスは、導入当初当社の飼育環境下では高血糖を発症しなかった。正常血糖を示す他のマウス系統 (C57BL 系統や ICR 系統) と経口糖負荷時の血糖曲線を比較検討したところ、C57BL<ICR<KK の順に高くなり、KK マウスは明らかに耐糖能異常を示した。また、名古屋大学農学部と当社での KK マウスの状態を調べると、同週齢で明確に異なるのは体重であることが分かり、肥満が糖尿病の顕在化に関与していることが推測された。その後、高カロリー食で飼育すると KK マウスにおいて高血糖が顕在化することが明らかとなり、先の推測が証明された。この事実に基づき名古屋大学農学部の西村は、マウスに肥満を発症させる A^y 遺伝子を KK マウスに導入し高血糖の早期の顕在化を図った。²⁾ 確立された KKA^y マウスは通常食飼育下でも生後 6 週齢から肥満、高血糖、高インスリン血症、高トリグリセリド血症を安定的に示した。³⁾ 当社では、1960 年代後半から本マウスをもって血糖及び脂質改善薬のスクリーニングを開始した。その後著者らは、肥満・正常血糖 Zucker fatty ラットの肥満発症遺伝子 fa を耐糖能の悪い他のラット系統に移行させることにより、肥満と高血糖を併せ発現する新しいモデル動物の作成を試みた。すなわち、Wistar Kyoto ラットに fa 遺伝子を移行させ糖尿病モデル Wistar fatty (WF) ラットの作成に成功した。⁴⁾ これら一連の基礎研究を通し

て糖尿病の成因としてインスリン抵抗性の重要性を明らかにし、その改善薬の探索研究がピオグリタゾンの創製につながった。

3. リード化合物 AL-294 の発見

1970 年代初頭川松らは、クロフィブレートを一連の 2-クロロ-3-フェニルプロピオン酸誘導体でラットのコレステロール及び中性脂肪 (TG) 低下作用を見出した。⁵⁻⁷⁾ これらの中から選択された AL-294 (1) (Fig. 1) を KKA^y マウスに投与したところ TG のみならず血糖値もかなり低下することが発見された。⁷⁾ 強力な血糖低下剤であるスルホニルウレア (SU) 剤も全く無効な KKA^y マウスの血糖をさげる薬物の存在が確認されたのは画期的な出来事であった (Table 1)。AL-294 (1) 及びその関連誘導体は、インスリン感受性増強物質 (insulin sensitizer) として報告された最初の化合物である。しかし AL-294 (1) は、糖尿病治療薬として開発するには血糖低下作用が弱く、活性の増強と物性の改善を目指して誘導体の合成を継続した。

4. 2,4-チアゾリジンジオン誘導体 AL-321 の発見とシグリタゾン (Ciglitazone, ADD-3878)

エステル誘導体 AL-294 (1) の活性本体はカルボン酸である。そこでカルボン酸との生物学的同等性を期待して酸性ヘテロ環誘導体を中心に合成し、その血糖低下作用を検討した。その結果、AL-294 とチオ尿素との反応後、酸加水分解して得られる 2,4-チアゾリジンジオン誘導体 AL-321 (2) に血糖低下作用の増強を認めた (Table 2)。⁸⁾

そこで構造最適化を目的として 5-ベンジル-2,4-チアゾリジンジオン骨格ベンジル基上の置換基変換を中心に修飾を行い、Fig. 2 の一般式で示される化

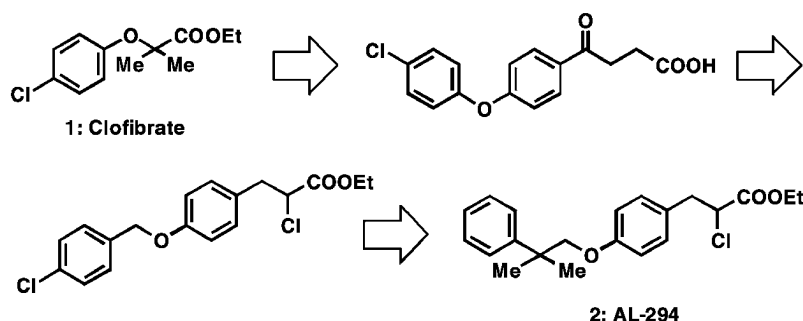


Fig. 1. Discovery of AL-294

化合物を合成した。これらにつき活性及び安全性を精査し、シグリタゾン (3) (ciglitazone, Fig. 2) を開発候補化合物に選定した。⁹⁾ シグリタゾン (3) は、インスリン受容体以降に働いてインスリンに対する細胞の感受性を高め、インスリンの利用効率を上げるという、それまでにないユニークな性質が明らかとなった。¹⁰⁾ シグリタゾン (3) は、正常動物の血

糖値には影響することなく病態動物の血糖値を正常化し、SU 剤投与では懸念される低血糖の心配のない薬剤として 1981 年臨床試験が開始された。

5. 薬効の増強を目指して

しかし、初期臨床第 II 相試験の結果シグリタゾンの薬効が弱いことが判明、活性のさらなる増強が必要となった。活性増強を目指した修飾にあたりシグリタゾンの選定過程で合成した化合物やシグリタゾンの代謝物¹¹⁾の活性再検討を行った。その結果、AL-321 (2) の末端フェニル基を 2-ピリジル基に置換した 5 及びシグリタゾン (3) の代謝物 (4) に血糖及び TG 低下作用の増強を認め、5-ベンジル-2,4-チアゾリジンジオン骨格のベンジル基 4 位置置換基部分への極性基導入が活性増強に有効であることが判明した (Table 3)。¹²⁾

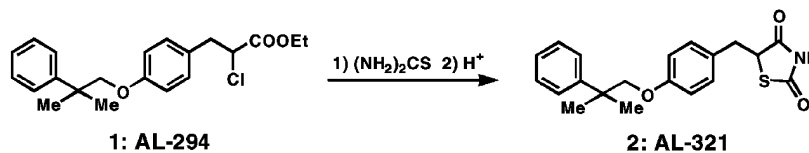
この知見を基に Table 4 に挙げた一連の 5-(4-ピリジルアルコキシ)ベンジル誘導体の活性を検討し

Table 1. Hypolipidemic and Hypoglycemic Activities of AL-294

Animal	Dose ¹⁾	Triglyceride ²⁾	Cholesterol ²⁾	Glucose ²⁾
SD rat	0.01	50	24	
	0.05	77	43	
KKA ^y mouse	0.05	45	10	34
	0.1	72	13	41
Fatty rat	25 ³⁾	50	28	

1) Percent of AL-294 in diet, 2) Percent decrease of concentration in plasma at 4th day, 3) mg/kg p.o.

Table 2. Hypoglycemic and Hypolipidemic Activities of AL-294 and AL-321 in KKA^y Mouse



	Activity ¹⁾	
	Glucose	Triglyceride
AL-294	41	72
AL-321	61	31

1) Maximum reduction of blood glucose and plasma triglyceride levels at the dosage of 0.1% (w/w) in diet. The mice were fed the experimental diet for 4 d.

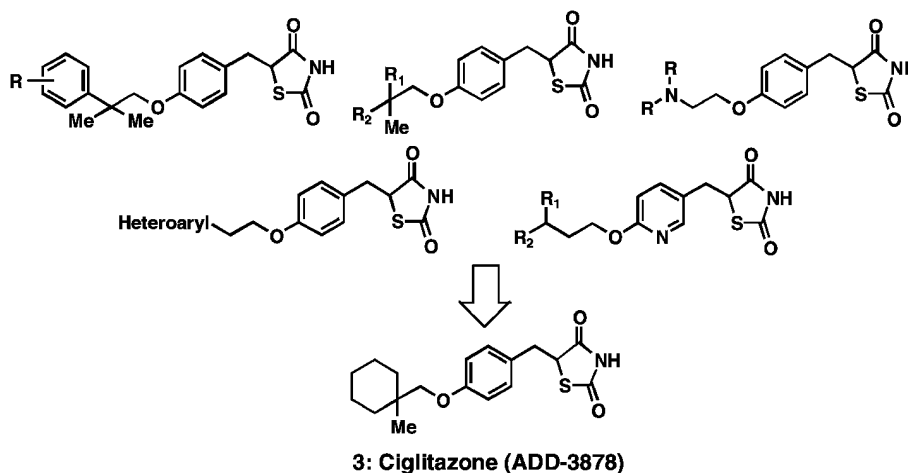
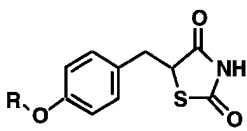

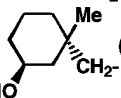
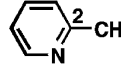
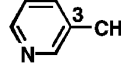
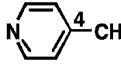
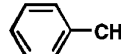


Fig. 2. Modification of AL-294

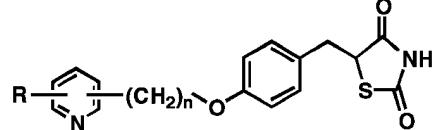
Table 3. Hypoglycemic and Hypolipidemic Activities of Ciglitazone and Related Compounds


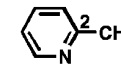
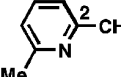
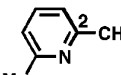
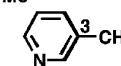
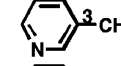
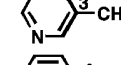
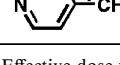


R	ED ₂₅ (mg/kg/day) ¹⁾	
	Glucose	Triglyceride
3:  (Ciglitazone)	31.0	25.0
4:  (trans-3'-ol)	7.0	8.0
5: 	4.9	3.8
6: 	10	30
7: 	>50	>50
8: 	30	30

1) Effective dose to reduce plasma glucose and triglyceride levels by 25%. The compounds were given as a dietary admixture at three different doses. The mice were fed the experimental diet for 4 d.

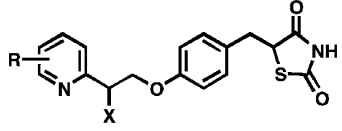
Table 4. Hypoglycemic and Hypolipidemic Activities of 4-Pyridylalkoxy Derivatives



R-  -(CH ₂) _n -	ED ₂₅ (mg/kg/d) ¹⁾	
	Glucose	Triglyceride
5: 	4.9	3.8
9: 	4.0	3.0
10: 	30	25
11: 	>50	>50
6: 	10	30
12: 	>50	>50
7: 	>50	>50

1) Effective dose to reduce plasma glucose and triglyceride levels by 25%. The compounds were given as a dietary admixture at three different doses. The mice were fed the experimental diet for 4 d.

Table 5. Hypoglycemic and Hypolipidemic Activities of 4-(2-Pyridylethoxy) Derivatives



R	X	ED ₂₅ (mg/kg/d) ¹⁾	
		Glucose	Triglyceride
5 :	H	4.9	3.8
13 :	OH	3.0	2.7
14 :	3-Me	2.7	3.4
15 :	5-Me	7.3	15.0
16 :	5-Et	6.0	6.0
17 :	OH	5.4	5.4
18 :	CH ₂ OH	5.0	5.0
9 :	6-Me	4.0	3.0
19 :	OH	2.2	2.3
20 :	4,6-Me ₂	4.2	5.0
21 :	6-CH ₂ OH	50	50
3 :	Ciglitazone	31	25

1) Effective dose to reduce plasma glucose and triglyceride levels by 25%. The compounds were given as a dietary admixture at three different doses. The mice were fed the experimental diet for 4 d.

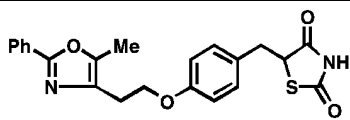
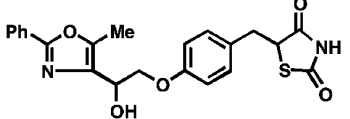
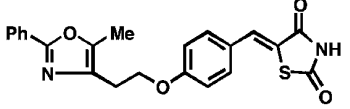
た。その結果、5及び9の2-(2-ピリジルエトキシ)誘導体に3-ピリジルエトキシ体(6)及び4-ピリジルエトキシ体(7)を上回る活性が確認された。2-ピリジルメトキシ体(10)では活性は減弱する(Table 4)。そこで2-(2-ピリジルエトキシ)誘導体につきピリジン環及びエトキシ側鎖へのアルキル基及び水酸基導入による効果を検討した(Table 5)。これら誘導体にも強い活性が認められ、特に13, 14及び19はシグリタゾン(3)の10倍以上の血糖低下作用を示した。

さらに化合物5の5-ベンジル基の4位酸素原子と2-ピリジル基窒素との相対配置に注目し、同様の相対配置を有するオキサゾール及びチアゾール誘導体を合成したところ極めて強い活性が認められ、シグリタゾンの100倍以上の血糖低下作用を有するオキサゾール誘導体AD-5061(22), AD-5075(23)(Table 6)を発見するに至った。¹³⁾ AD-5061(22), AD-5075(23)の血糖低下作用は、その後各社から多数類縁化合物が報告された現在でも最も強いものである。

6. ピオグリタゾン (Pioglitazone) で再挑戦

シグリタゾンでの最初の挑戦に失敗した後、活性が飛躍的に増強された誘導体で再挑戦することとな

Table 6. Hypoglycemic and Hypolipidemic Activities of 4-(2-(4-Oxazolyl)Ethoxy) Derivatives

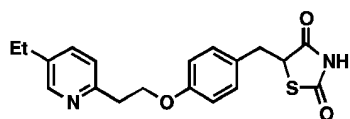
			ED ₂₅ (mg/kg/d) ¹⁾	
			Glucose	Triglyceride
22:		(AD-5061)	0.05	0.09
23:		(AD-5075)	0.05	0.1
24:		(AD-5096)	0.4	0.2

1) Effective dose to reduce plasma glucose and triglyceride levels by 25%. The compounds were given as a dietary admixture at three different doses. The mice were fed the experimental diet for 4 d.

Table 7. Efficacy Profile of Pioglitazone in Animal Models of Diabetes

Diabetes type	Type 1		Normal		IGT		Type 2		
	STZ SD rats	— SD rats	— SD rats	Obese ZF rats	Aged dogs	Non-obese		Obese	
						— GK rats (sucrose)*	— WF rats	— KKA ^y mice	
Plasma glucose	—	—	—	▼	—	—	▼▼	▼▼	▼▼
Plasma insulin	—	—	—	▼▼	—	—	▼▼	▼▼	▼▼
Plasma triglyceride	—	▼	—	▼▼	▼▼	▼	▼▼	▼▼	▼▼

SD: Sprague-Dawley, GK: Goto-Kakizaki, ZF: Zucker fatty, WF: Wistar fatty, STZ: streptozocin, IGT: impaired glucose tolerance, * hepatic insulin resistant, ▼▼: highly effective, ▼: effective, —: not effective.



16: Pioglitazone (AD-4833)

Fig. 3. Chemical Structure of Pioglitazone

った。候補化合物の選定は極めて慎重に進行し、4, 5, 9, 16, 22, 23 及び 24 など多数の化合物について安全性試験が行われた。その結果、ピオグリタゾン (pioglitazone) (16) (Fig. 3) が選択された。¹²⁾

7. ピオグリタゾンの糖尿病モデル動物における薬効

糖尿病モデル動物におけるピオグリタゾンの血糖及び脂質低下作用を Table 7 に示す。ピオグリタゾンは、肥満型糖尿病動物 [KKA^y マウス, WF ラッ

ト, 蔗糖摂取 Goto-Kakizaki (GK) ラット] の高血糖, 高脂血症及び高インスリン血症を改善した。WF ラットの血糖, 血中脂質並びに血中インスリン値を用量依存性に低下させ, 血糖を 25% 低下させる用量は 0.5 mg/kg/日であった (Fig. 4)。^{14,15)} また, ピオグリタゾンは WF ラットの耐糖能障害とインスリン過分泌及び外因性インスリンによる血糖低下反応における障害も軽減した。一方, 正常ラット, Zucker fatty ラット及び加齢ビーグル犬において, 脂質及びインスリンを低下させる作用は見られたものの, 正常血糖はほとんど低下させなかった。¹⁶⁾ したがって, インスリン分泌を促進する SU 剤とは作用機序が異なり, 低血糖の危険性が少ないことが示唆された。また, インスリン分泌障害を持つ GK ラット及びインスリン欠乏のストレプトゾシン糖尿病ラットにおける高血糖には影響しなかった。^{15,16)} このように, 本薬の作用発現にはインスリ

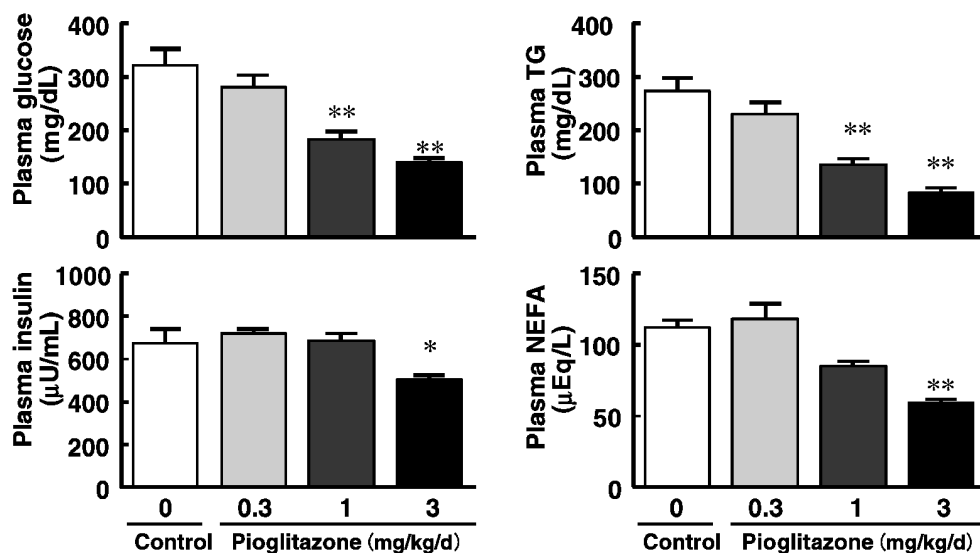


Fig. 4. Efficacy in Wistar Fatty Rats

Eleven-week-old, male Wistar fatty rats were given pioglitazone at doses of 0.3, 1 and 3 mg/kg/d for 7 days. mean \pm S.E.M. ($n=5$). * $p<0.05$, ** $p<0.01$ vs control (by Dunnett test).

ンとインスリン抵抗性の存在が必要であり、特に高インスリン血症を示す肥満型糖尿病モデルで顕著な効果が見られたことから、その作用はインスリン抵抗性の軽減作用に基づくことが示唆された。

8. 肝及び末梢組織のインスリン抵抗性改善作用

ピオグリタゾンが肝あるいは末梢組織のいずれに作用して抗糖尿病作用を示すのかを WF ラットを用いて調べた。¹⁷⁾ 同位元素法による肝糖産生 (HGP) 及び末梢組織の糖利用 (PGU) の測定と euglycemic clamp 法とを組み合わせることでインスリン感受性を算定した。外因性インスリン注入による血中インスリンの上昇に応じて、正常 lean ラットでは顕著に HGP は減少し PGU は増加したが、WF ラットではインスリン値が高値でも HGP 及び PGU のいずれも明確には変化しなかったことから、肝及び末梢組織のいずれにもインスリン抵抗性が存在することが示された (Fig. 5)。ピオグリタゾンは、これら WF ラットの肝 (HGP) 及び末梢組織 (PGU) のインスリン抵抗性をいずれも顕著に改善した。

また、蔗糖を摂取させた GK ラットにおいて同様の方法で検討したところ、末梢組織のインスリン感受性は正常範囲にあったが肝にはインスリン抵抗性が認められ、¹⁸⁾ ピオグリタゾンはその抵抗性を顕著に軽減した。¹⁵⁾

これらの成績は、肝あるいは末梢組織のいずれに

インスリン抵抗性が存在する糖尿病に対してもピオグリタゾンが有効であることを示唆する。

9. インスリン抵抗性改善作用の機序

ピオグリタゾンの作用機序については現在なお不明な点はあるが、小林らは WF ラットの骨格筋を用いてインスリンの受容体への結合には影響せず、受容体を含めてインスリンの細胞内情報伝達機構を賦活化することを明らかにした。¹⁹⁾ さらに、早川らは本薬が WF ラットの筋肉組織においてインスリン受容体 (IR) 及びインスリン受容体基質 -1 (IRS-1) のチロシンリン酸化を増加させるとともにフォスファチジルイノシトール -3 (PI 3) キナーゼを活性化することを明らかにした。²⁰⁾ しかし、本薬は正常血糖を低下させないことから、直接これらのリン酸化に作用する可能性は低いと考えられた。

腫瘍壊死因子 - α (TNF- α) をラット血中に持続注入すると骨格筋のインスリン抵抗性を誘発できること²¹⁾や、肥満ラットの血中 TNF- α を抗体で中和すると末梢でのインスリン依存性のグルコース取り込み能が亢進することが報告されていることから、TNF- α は肥満に伴うインスリン抵抗性の原因物質として注目されている。^{21,22)} さらに、脂肪細胞や骨格筋における TNF- α mRNA の発現はインスリン抵抗性を示す肥満・糖尿病動物や患者で高いことが知られている。^{22,23)} そこで、WF ラットを用いて TNF- α に関して検討した。WF ラットの血漿及び

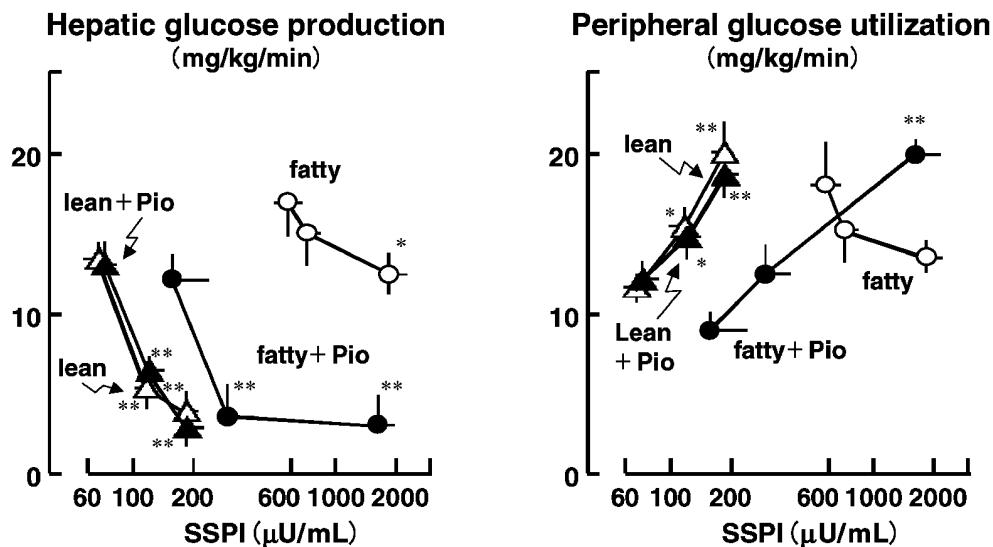


Fig. 5. Effects of Pioglitazone on Hepatic and Peripheral Insulin Sensitivities in Wistar Fatty Rats

Eleven-week-old, male Wistar fatty and lean rats were given pioglitazone at a dose of 3 or 10 mg/kg/d, respectively for 7 days. They were subjected to hyperinsulinemic euglycemic clamp combined with isotopic measurement of glucose metabolism. mean \pm S.E.M. ($n=5$ or 6). * $p<0.05$, ** $p<0.01$ vs basal (by Student's t -test).

骨格筋中の TNF- α 濃度は、正常 lean ラットに比べそれぞれ 2.5, 2.3 倍高値であったが、本薬の投与により経日的に低下し (Fig. 6), ほぼ同じ経過を経て血糖及び血中トリグリセリドも低下した。²⁴⁾ 一方、同時に測定した血中レプチン濃度や脂肪組織の TNF- α 含量は変化せず、投与初期においては筋肉での TNF- α 産生抑制が薬効発現に重要と考えられた。

また、TNF- α のターゲットである骨格筋中性スフィンゴミエリナーゼ (SMase) 活性も lean ラットに比べ 2 倍の高値を示したが、本薬の投与によりその活性は lean ラットのレベルまで低下した。²⁴⁾ TNF- α は SMase の活性化を介して細胞内セラミド濃度の上昇及び protein kinase C (PKC) の活性化を誘起し、IRS-1 のセリン残基をリン酸化することでインスリン受容体 (IR) のチロシンキナーゼが阻害されて、細胞内インスリン情報機構を障害すると考えられている。²⁵⁾ 我々は本薬がインスリン情報伝達機構を正常化することを既に報告しているが、²⁰⁾ 上述の成績と併せて考えると本薬の作用発現は、TNF- α の産生あるいは作用を正常化することによりもたらされると推測される (Fig. 7)。

ピオグリタゾンには、WF ラットの骨格筋の TNF- α mRNA の発現を抑制し、TNF- α 含量を低下させることが明らかになったが、²⁴⁾ その詳細な機序につ

いては依然として不明である。最近、ピオグリタゾンを含む 2,4-チアゾリジンジオン誘導体が脂肪細胞の分化に関わる核内転写促進因子 γ [peroxisome proliferator activated receptor (PPAR- γ)] のリガンドであり、その強さと血糖低下作用が相関することからインスリン抵抗性改善作用との関連が注目されている。²⁶⁾ 坂本らは、COS-1 細胞にヒト由来の PPARs \cdot RXR- α のヘテロダイマーを高発現させて、チアゾリジンジオン誘導体のリガンド作用を調べた。²⁷⁾ ピオグリタゾンは PPAR- γ $>$ PPAR- α \gg PPAR- δ の順に強いリガンド活性を示した。単球の TNF- α 産生に PPAR- γ が関与するという成績がある。²⁸⁾ PPAR- γ アゴニストは lipopolysaccharide (LPS) により誘導した TNF- α 産生には影響しなかったが、phorbol ester および okadaic acid による誘導を抑制した。このことが *in vivo* でも生じているか今後明らかにしていく必要がある (Fig. 8)。一方、チアゾリジンジオン誘導体は PPAR- γ に結合して前駆脂肪細胞を脂肪細胞へ分化させるが、TNF- α の分泌が少なくインスリン抵抗性を起こしにくい小型の脂肪細胞へ変化させるのではないかとの考えも提唱されている。²⁹⁻³¹⁾

肝臓のインスリン抵抗性の発現については、脂肪組織や骨格筋ほどは分かっていない。著者らは、WF ラット肝において糖代謝系酵素の発現調節に異

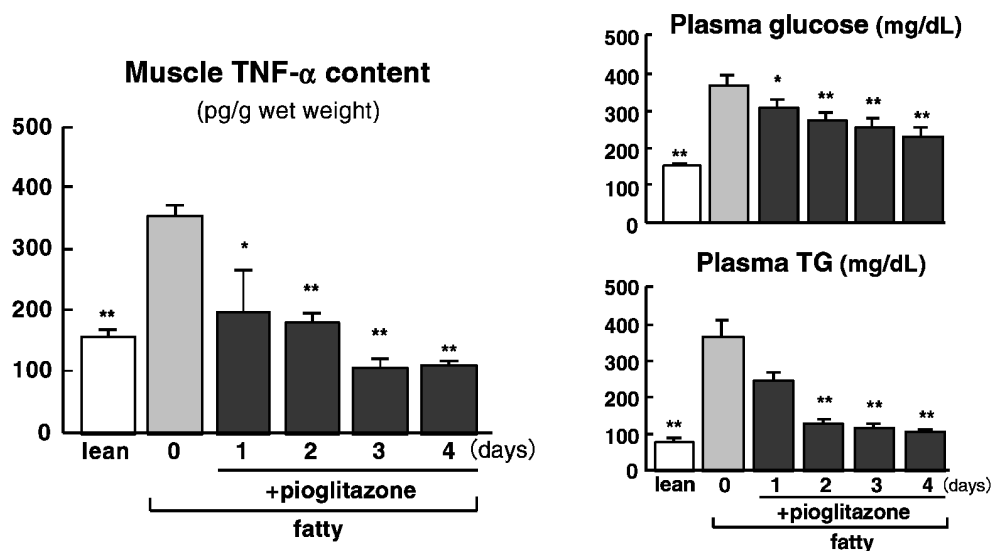


Fig. 6. Effects of Pioglitazone on Muscle TNF- α Content and Plasma Components in Wistar Fatty Rats

Sixteen-week-old, male Wistar fatty rats were orally given pioglitazone at a dose of 3 mg/kg/d for 4 days and the content of TNF- α in the skeletal muscle was measured. mean \pm S.E.M. ($n=9$ or 10). *: $p<0.05$, **: $p<0.01$ vs fatty control (by Dunnett test).

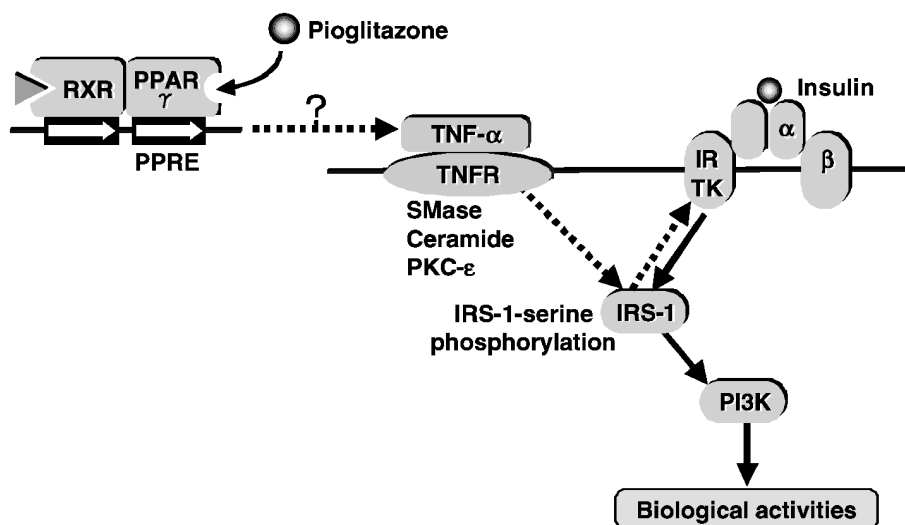


Fig. 7. A Possible Mechanism of Pioglitazone on Insulin Signal Transduction

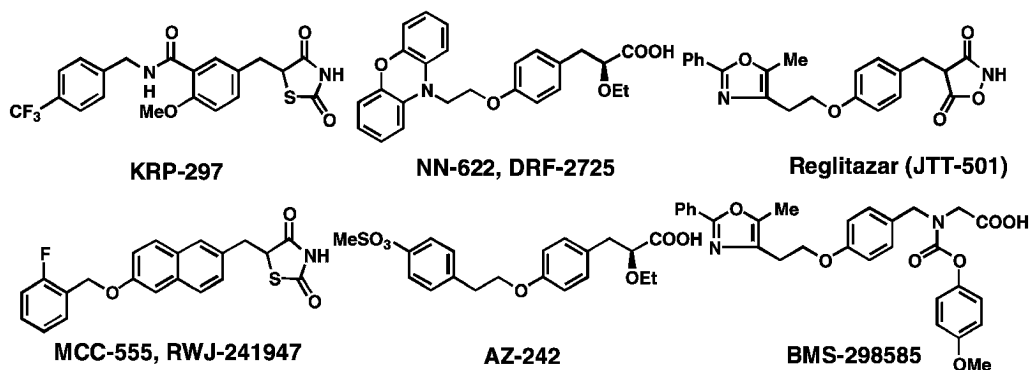


Fig. 8. Structures of Insulin Sensitizers under Development

常が有ること及び本薬投与によりそれらの異常が改善されることを報告したが,¹⁷⁾ その分子レベルでの詳細な機序はまだ不明のままである。

10. ピオグリタゾンの開発経緯

ピオグリタゾンの臨床試験は、まず米国で当社と共同研究から共同開発に進展していた The Upjohn 社 (現 Pharmacia 社) により 1989 年に開始された。しかし The Upjohn 社は、その後当社との共同開発から撤退し、当社は単独で日本での臨床試験を行うこととなった。日本で再開された臨床試験ではピオグリタゾンの明確な有効性が証明され、1996 年 12 月製造承認申請された。米国、欧州でも同様な薬効が確認され、米国では 1999 年 1 月、欧州では 3 月にそれぞれ申請された。米国では優先審査品目となり、1999 年 7 月 15 日に承認され 8 月に発売された。日本では 1999 年 12 月、欧州では 2000 年 10 月に発売となった。現在南米、南アフリカ、ロシアなどが加わり世界 40 ヶ国以上で発売されている。

11. 臨床成績

ピオグリタゾンの臨床用量は 15–45 mg/日、1 日 1 回の服用で有効であり、12 週間投与時の成績では 1.0–1.2% の HbA1c の低下が認められている。³²⁾ また、血中脂質については TG 低下に加え HDL-コレステロール (HDL-C) の有意な上昇が認められ、³³⁾ 糖尿病の合併症のひとつである大血管障害の治療及び防止効果も期待される。動物試験の成績から、TG 低下は肝臓からの TG 合成・分泌の抑制ではなく、脂肪組織のリポプロテインリパーゼの活性化による血中からの TG クリアランスの上昇によると推測される。³⁴⁾ リポプロテインリパーゼの活性化は PPAR- γ を介して生じる²⁹⁾ ことから、アゴニストであるピオグリタゾンでは十分考えられることである。HDL-C の上昇は、TG 低下による cholesteryl ester transfer protein を介した VLDL-TG と HDL-C 間での脂質交換の減少あるいは PPAR- α アゴニスト作用による可能性が考えられる。^{27,35)}

Miyazaki らは、2 型糖尿病患者にピオグリタゾンの 45 mg/日を 4 ヶ月投与すると皮下脂肪量は増加するが、内臓脂肪量は有意に減少することを報告した。³⁶⁾ 内臓脂肪は、インスリン抵抗性を惹起し、糖・脂質代謝を障害することが知られているので、³⁷⁾ 本作用もピオグリタゾンのインスリン抵抗性改善作用を説明する一助となる。

12. 開発競争

我々のシグリタゾンの発表以来、多数の類縁 2,4-チアゾリジンジオン誘導体が報告され、さらに 2,4-チアゾリジンジオンの bioisoster も見出されてきた。特に、2,4-チアゾリジンジオン誘導体が核内レセプター PPAR- γ のリガンドであることが発表されて以来、新規スクリーニング系設定が可能となりインスリン抵抗性改善薬を目指した各社の開発競争が激化している。現在 10 に近い化合物が臨床試験中であると思われるが、これらの開発研究を通してインスリン抵抗性改善薬研究のさらなる進展を期待したい。

13. おわりに

近年、我国における糖尿病患者は増加の一途をたどり、予備軍を入れると 1,000 万人を越えると言われている。その 90% 以上は 2 型糖尿病であり、さらに細分化すればインスリン抵抗性を有する割合が増加してきている。糖尿病の予防あるいは治療において、食事療法及び運動療法が基本であることは変わらないが、本薬は両基本療法を補完する有益な薬剤として期待される。

REFERENCES

- 1) Ikeda H., "Lessons from Animal Diabetes V," ed. by Shafir E., Smith-Gordon, London, 1995, pp. 205–215.
- 2) Nishimura M., *Exp. Animals*, **18**, 147–157 (1969).
- 3) Iwatsuka H., Shino A., Suzuoki Z., *Endocrinol. Jpn.*, **17**, 23–25 (1970).
- 4) Ikeda H., Shino A., Matsuo T., Iwatsuka H., Suzuoki Z., *Diabetes*, **30**, 1045–1050 (1981).
- 5) Kawamatsu Y., Saraie T., Imamiya E., Nishikawa K., Hamuro Y., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **30**, 454–459 (1980).
- 6) Kawamatsu Y., Asakawa H., Saraie T., Imamiya E., Nishikawa K., Hamuro Y., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **30**, 585–589 (1980).
- 7) Kawamatsu Y., Asakawa H., Saraie T., Mizuno K., Imamiya E., Nishikawa K., Hamuro Y., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **30**, 751–758 (1980).
- 8) Sohda T., Mizuno K., Tawada H., Sugiyama Y., Fujita T., Kawamatsu Y., *Chem. Pharm.*

- Bull.*, **30**, 3563–3573 (1982).
- 9) Sohda T., Mizuno K., Imamiya E., Sugiyama Y., Fujita T., Kawamatsu Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 3580–3600 (1982).
 - 10) Fujita T., Sugiyama Y., Taketomi S., Sohda T., Kawamatsu Y., Iwatsuka H., Suzuoki Z., *Diabetes*, **32**, 804–810 (1983).
 - 11) Sohda T., Meguro K., Kawamatsu Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 2267–2278 (1984).
 - 12) Sohda T., Momose Y., Meguro K., Kawamatsu Y., Sugiyama Y., Ikeda H., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **40**, 37–42 (1990).
 - 13) Sohda T., Mizuno K., Momose Y., Ikeda H., Fujita T., Meguro K., *J. Med. Chem.*, **35**, 2617–2626 (1992).
 - 14) Sugiyama Y., Taketomi S., Shimura Y., Ikeda H., Fujita T., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **40**, 263–267 (1990).
 - 15) Odaka H., Sugiyama Y., Ikeda H., *Diabetes* **34**, 523–530 (1991).
 - 16) Ikeda H., Taketomi S., Sugiyama Y., Sohda T., Meguro K., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **40**, 156–162 (1990).
 - 17) Sugiyama Y., Shimura Y., Ikeda H., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **40**, 436–440 (1990).
 - 18) Sugiyama Y., Odaka H., Shimura Y., Ikeda H., Matsuo T., Abe S., Suzuki K., Goto Y., *Diabetes* **32**, 593–599 (1989).
 - 19) Kobayashi M., Iwanishi M., Egawa K., Shigeta Y., *Diabetes*, **41**, 476–483 (1992).
 - 20) Hayakawa T., Shiraki T., Morimoto T., Shii K., Ikeda H., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **223**, 439–444 (1996).
 - 21) Hotomisligil G. S., Budavari A., Murray D., *J. Clin. Invest.*, **94**, 1543–1549 (1994).
 - 22) Hotomisligil G. S., Shargill N. S., Spiegelman B. M., *Science*, **259**, 87–91 (1993).
 - 23) Kern P. A., Saghizadeh M., Ong J. M., Bosch R. J., *J. Clin. Invest.*, **95**, 2111–2119 (1995).
 - 24) Murase K., Odaka H., Suzuki M., Tayuki N., Ikeda H., *Diabetologia*, **41**, 257–264 (1998).
 - 25) Hotomisligil G. S., Peraldi P., Budavari A., Ellis R., White M. F., Spiegelman B. M., *Science*, **271**, 665–668 (1996).
 - 26) Lehman J. M., Moore L. B., Smith–Oliver T. A., Wilkison W. O., Willson T. M., Klierer S. A., *J. Bio. Chem.*, **270**, 12953–12956 (1995).
 - 27) Sakamoto J., Kimura H., Moriyama S., Odaka H., Momose Y., Sugiyama Y., Sawada H., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **273**, 704–711 (2000).
 - 28) Jiang C., Ting A. T., Seed B., *Nature*, **391**, 82–86 (1998).
 - 29) Auwerx J., *Diabetologia*, **42**, 1033–1049 (1999).
 - 30) Hallakou S., Doare L., Fougelle F., Kergoat M., Guerre–Millo M., Berthault M. F., Dugail I., Morin J., Auwerx J., Ferre P., *Diabetes*, **46**, 1393–1399 (1997).
 - 31) Kubota N., Terauchi Y., Miki K., Kadowaki T., *Prog. Med.*, **19**, 2466–2472 (1999).
 - 32) Kaneko T., Baba S., *Nihon Rinsho*, **55**, 142–146 (1997).
 - 33) Shaffer S., Rubin C. J., Zhu E., Abstracts of papers, the 60th Scientific Session of American Diabetes Association, San Diego, 2000, p. 508.
 - 34) Kazumi T., Hirano T., Odaka H., Ebara T., Amano N., Hozumi T., Ishida Y., Yoshino G., *Diabetes*, **45**, 806–811 (1996).
 - 35) Arai Y., Inoue K., *The Lipid*, **2**, 183–195 (1991).
 - 36) Miyazaki Y., Mahankali A., Matsuda M., Mahankali S., Cusi K., Mandarino L., DeFronzo R. A., Abstracts of papers, the 60th Scientific Session of American Diabetes Association, San Diego, 2000, p. 1245.
 - 37) Matsuzawa Y., *Mebio*, **17**, 36–43 (2000).