

<特集「コモンディジーズの診療・最近の話題」>

## インクレチン製剤への期待

福 井 道 明\*

京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学

### Hope for Incretin Therapy

Michiaki Fukui

*Department of Endocrinology and Metabolism,  
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

### 抄 録

糖尿病の治療においては、食事療法、運動療法などの生活指導をしっかりと行ったうえで、病態に応じた薬物療法を実施する必要がある。インクレチン製剤は血糖依存的にインスリン分泌を促し、グルカゴン分泌を抑制するため、低血糖のリスクが極めて低いところが糖尿病治療に際し大きなメリットとなる。体重増加をきたしにくく、膵β細胞保護効果も期待できる。

インクレチン製剤は、糖、脂質、血圧や体重などの動脈硬化促進因子を改善させることと、血管構成細胞である血管内皮細胞、マクロファージ、血管平滑筋細胞に直接作用することで抗動脈硬化的に作用する。さらにDPP4阻害薬にはGLP-1の作用と独立した抗動脈硬化作用があることが明らかになってきている。その他、インクレチン製剤には様々な多面的作用がある。

血糖管理に関しては低血糖を起こすことなく、血糖変動を最小限にしながら、HbA1cを低下させることが、血管合併症を抑制するために重要である。インクレチン製剤は血糖降下作用のみならず、多面的な作用を有し、糖尿病の合併症に対して抑制的に作用するため、今後も期待できる薬剤と考えられる。

キーワード：経口血糖降下薬、DPP4阻害薬、GLP-1受容体作動薬、合併症予防。

### Abstract

The adequate medication responsible for its pathogenesis in addition to life style modification such as diet and exercise is needed to treat type 2 diabetes. Incretin promotes the secretion of insulin and suppresses the secretion of glucagon according to the level of plasma glucose. Therefore treatment with incretin rarely cause hypoglycemia, which is a great merit to treat patients with type 2 diabetes. Moreover, incretin does not cause increase of body weight, and incretin would preserve beta cell function.

Incretin improves the risk factors for atherosclerosis including blood glucose, serum lipid, blood pressure and body weight. Furthermore, it acts against the progression of atherosclerosis by affecting directly to vascular endothelium, macrophage, and vascular smooth muscle cells. Moreover, inhibitor of DPP4 acts against atherosclerosis independent of the action of GLP-1. Incretin has diverse action.

---

平成25年 6月25日受付

\*連絡先 福井道明 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地  
michiaki@koto.kpu-m.ac.jp

It is important for the prevention of development and progression of vascular complications to lower HbA1c with less hypoglycemia and blood glucose variability. We hope incretin because it has diverse actions as well as lowering blood glucose to protect diabetic complications.

**Key Words:** Oral hypoglycemic agent, DPP4 inhibitor, GLP-1 analogue, Prevention of diabetic complication.

## はじめに

糖尿病患者の数は生活習慣の欧米化にともない、今もなお増え続けている。糖尿病の合併症には網膜症・腎症・神経障害などの細小血管障害、また脳血管障害・虚血性心疾患・閉塞性動脈硬化症などの大血管障害がある。それらの合併症を予防するためには厳格な血糖コントロールが重要である。2型糖尿病を対象としたUKPDS<sup>1)</sup>などの大規模研究から、良好な血糖コントロールは細小血管障害のみならず大血管障害の発症、進展を抑制することが明らかにされた。しかし、良好な血糖コントロールを目指すことで低血糖リスクは大きくなる。近年2型糖尿病治療は、食後高血糖を中心に改善し低血糖を生じにくいインクレチン製剤の登場によって変化してきている。

## 食後高血糖の管理

軽症から重症まで多岐にわたる糖尿病患者を適切に管理していくことが重要である。そこでまず大切なのは軽症の耐糖能異常患者を見逃さないことである。特に食後高血糖をきたす患者は動脈硬化のハイリスクであることがDECODAスタディー<sup>2)</sup>や舟形スタディー<sup>3)</sup>で証明されている。HbA1c (NGSP) が5.8%以上の症例や空腹時血糖が100 mg/dl以上の症例では糖負荷試験にて耐糖能異常をきたす率が高くなるので積極的に糖負荷試験を行う必要がある。血糖値の変動は血管内皮細胞の障害や単球の血管内皮への接着を介し動脈硬化を促進するためできるだけ血糖値の変動を避けることが望ましい。HbA1cが同じ6.5%であっても高血糖、低血糖を繰り返しているものより血糖値の安定しているものの方がいい。食後高血糖を改善する方法としてまず

食行動として、よく噛んでゆっくり食べることが望ましい。また繊維分である野菜を先に摂取し<sup>4)</sup>、同じ炭水化物の量でも血糖上昇をきたしにくい(グライセミックインデックスの低い)食物を摂取することで高インスリンひいては脂肪の蓄積を抑制することができる。食後高血糖を改善する薬剤としては $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬やグリニド系の薬剤がある。

## 病態にあわせた 経口血糖降下薬の選択

2型糖尿病の薬物療法は病態に応じた薬物を選択する必要がある(図1)。インスリン抵抗性の強い症例にはインスリン抵抗性改善薬を用いる。またインスリン分泌不全の症例にはスルフォニルウレア薬(SU薬)を使用する。SU薬は安価で血糖降下作用も強く、現在もなお多く使用されている。しかし長期的には効果が減弱し(二次無効)、低血糖や体重増加をきたすこともあるため、使用に際しては注意をしなければならない。インスリン抵抗性改善薬としてはビグアナイド系薬剤とチアゾリジン系薬剤がある。いずれもインスリン抵抗性の高い症例には有効である。チアゾリジン系薬剤は中性脂肪を低下させ、HDLコレステロールを上昇させる。また抗炎症作用を有するため、心筋梗塞や脳梗塞の既往のある症例に対し二次予防として用いるのは有効であるが、浮腫をおこしやすく体重増加が問題点となる。また骨折や膀胱癌の発症リスクが高まると報告されているので、リスクとベネフィットを考慮して使用する必要がある。一方ビグアナイド系薬剤としてメトグルコは2250 mg/dayまで増量して使用することが可能となり、肥満症例を中心に広く使用されるようになった。また体重増加をきたすこともなく薬価も安

# 2型糖尿病の成因と病態

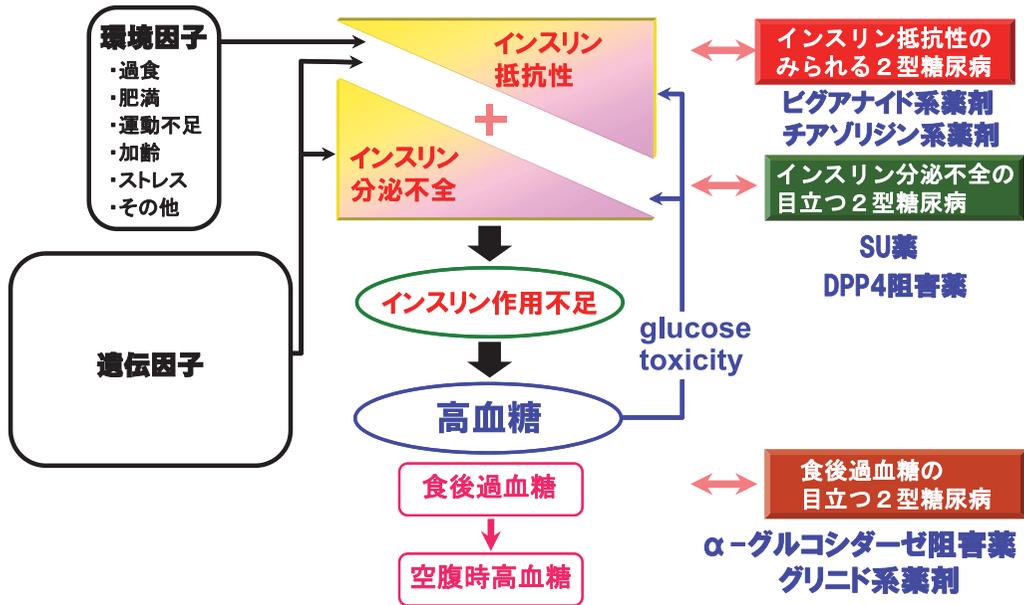


図1 病態にあわせた経口血糖降下薬の選択

い。しかし、重篤な副作用である乳酸アシドーシスをおこす症例が報告されているので、腎機能障害のある方、飲酒量の多い方、脱水をおこしやすい高齢者には使用しないことが重要である。

## インクレチン製剤

インクレチン製剤には経口薬のDPP4阻害薬と注射薬のGLP-1受容体作動薬がある。インクレチン製剤は血糖依存的にインスリン分泌を促し、グルカゴン分泌を抑制するため、低血糖のリスクが極めて低いところが糖尿病治療に際し、大きなメリットとなる(図2)。また膵β細胞の分化を誘導、アポトーシスを抑制し、膵β細胞重量を増加させるという動物実験のデータがある<sup>9)</sup>。膵β細胞保護効果があれば長期の治療をするに際し、大きなメリットとなる。同所見はヒトでは証明されていないが、2型糖尿病患者でプラセボではインスリン分泌能が経年的に低下するのに対し、DPP4阻害薬投与で、イ

ンスリン分泌能が低下しなかったという報告はある<sup>6)</sup>。2型糖尿病の治療において体重増加は大きな問題となる。体重が増加するとインスリン抵抗性が増大し、高血糖のみならず、高血圧、脂質異常症も併発し、大血管障害のリスクとなる。インクレチン製剤は食中枢に作用し、また消化管の機能を抑制することにより食欲を抑え、体重増加をきたしにくいともいわれている。DPP4阻害薬は多面的な作用があり、期待される薬剤だが、HbA1cの低下効果としては0.8~1.0%でそれほど強くはない。種類や用量にもよるが、αグルコシダーゼ阻害薬よりやや強く、グリニド系薬剤とほぼ同等である。ただ服用は一日一回のため、アドヒアランスは良好でαグルコシダーゼ阻害剤やグリニド系薬剤から変更することでHbA1cが低下する症例を多く経験する。これまで軽症例にαグルコシダーゼ阻害薬やグリニド系薬剤をファーストラインで使用することが多くあったが、今後DPP4阻害薬をファーストラインとして使用する機会も増える

## GLP-1の多様な作用

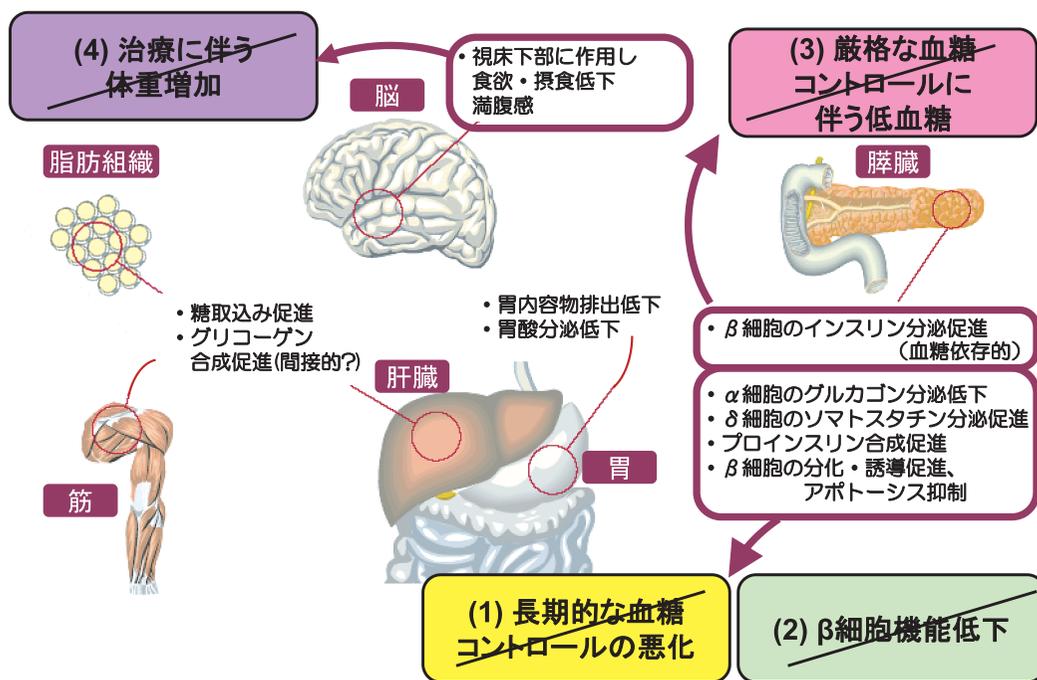
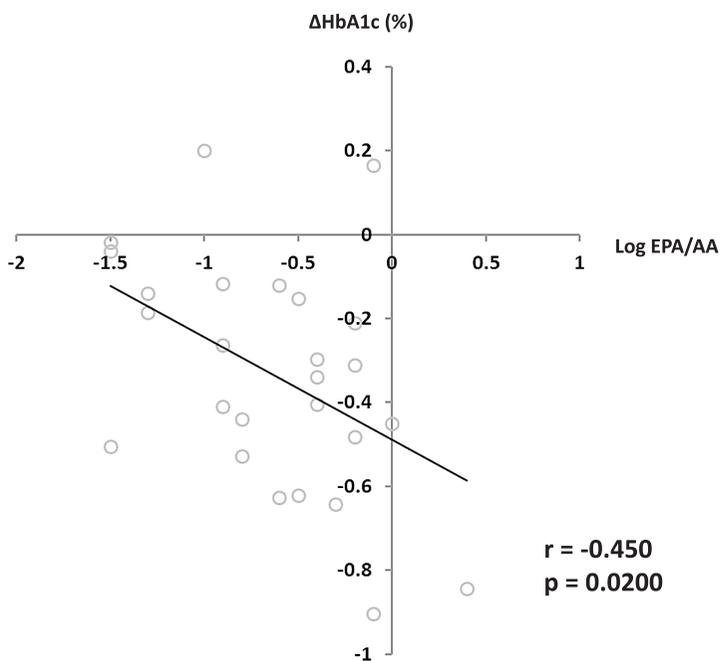


図2 インクレチン製剤の特徴

と思われる。中等症においてはSU薬、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬、グリニド系薬剤やインスリンとの併用も有効である。少量のインスリンで治療中の患者であればDPP4阻害薬に変更可能な症例もある。DPP4阻害薬がどのような症例に有効かは、年齢・性別・罹病期間などでHbA1c低下度を比較したところ、明らかな差は認めず、有効症例の特徴は現時点では明らかではない。ただし、DPP4阻害薬投与前のHbA1cが高値であるほどHbA1cの低下度は大きく、肥満例ではHbA1cの低下度は小さい。また我々は青魚をよく食べるEPAが高値の症例ではHbA1cの低下度は大きいと報告した<sup>7)</sup>(図3)。これは $\omega$ 3系の脂肪酸がG蛋白共役受容体であるGPR120に結合し、GLP-1の分泌を促進するためと言われている。

## DPP4阻害薬の比較

現在日本で使用可能なDPP4阻害薬はシタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチン、リナグリプチン、テネリグリプチン、アナグリプチンの6剤型がある(表1)。それぞれの特徴を考慮して使い分ける。まず服用回数は、シタグリプチン、アログリプチン、リナグリプチン、テネリグリプチンでは1日1回である。一方ビルダグリプチンに関しては、1日2回または1回、アナグリプチンでは1日2回となっており、服用回数が少なく服薬アドヒアランスを高めるためには、シタグリプチン、アログリプチン、リナグリプチン、テネリグリプチンが良いと考える。次に併用できる薬剤の種類も異なります。単剤では十分な血糖管理をできない症例も多いので、併用できる薬剤の種類が多いほうが望ましい。現時点ではテネリグリプチンはSU薬、



Correlation between log EPA/AA and ΔHbA1c

図3 血中脂肪酸分画とDPP4阻害薬によるHbA1c降下度との関係

表1 現在(2013年6月)販売中のDPP-4阻害薬

製造販売会社	万有製薬/小野薬品	ノバルティスファーマ	武田薬品	ベリンガー/イーライリリー	田辺三菱/第一三共	興和/三和化学
商品名(一般名)	ジャヌビア/グラクティブ (シタグリプチンリン酸塩)	エクア (ビルダグリプチン錠)	ネシーナ (アログリプチン安息香酸塩)	トラゼンタ (リナグリプチン製剤)	テネリア (テネグリプチン臭化水素酸塩水和物)	スイニー (アナグリプチン錠)
組成	100mg、50mg、25mg	50mg	25mg、12.5mg、6.25mg	5mg	20mg	100mg
用法・用量	50mg1日1回 効果不十分な場合 100mg1日1回	50mg1日2回 または 50mg1日1回	25mg1日1回	5mg1日1回	20mg1日1回 効果不十分な場合 40mg1日1回	100mg1日2回 効果不十分な場合 200mg1日2回
腎機能障害時の用量	*中等度腎機能障害 通常投与量25mg 最大投与量50mg *重度腎機能障害 透析患者 禁忌	通常用量	*中等度腎機能障害 12.5mg *高度腎機能障害 透析患者 6.25mg	通常用量	通常用量	*重度腎機能障害 透析患者 100mg1日1回
併用可能DM薬	SU薬、BG薬、TZD薬、 α-GI、インスリン	全ての経口薬 インスリン	SU薬、BG薬、TZD薬、 α-GI	全ての経口薬 インスリン	SU薬、TZD薬	SU薬、BG薬、TZD薬、 α-GI
薬価	25mg:89.5円 50mg:166.0円 100mg:250.0円	50mg:97.5円	6.25mg:59.9円 12.5mg:111.2円 25mg:207.8円	5mg:209.4円	20mg:207.7円	100mg:83.0円

各社添付文書より抜粋

チアズリジン系薬剤と併用できる。アログリプチン、アナグリプチンはグリニド系薬剤以外の経口血糖降下薬と併用できる。シタグリプチンはグリニド系薬剤以外の経口血糖降下薬、インスリンと併用ができる。ビルダグリプチン、リナグリプチンは全ての経口血糖降下薬、インスリンと併用ができる。併用できる薬の種類の多様さという面では、ビルダグリプチン、リナグリプチンが最も良いと考える。次に腎機能の低下している症例への使用だが、血清クレアチニンが明らかに高い症例のみならず、高齢者、特に高齢女性においては、血清クレアチニンが正常範囲でも eGFR が低下している症例があり注意を要する。シタグリプチン、アログリプチン、アナグリプチンは腎排泄の比率が高いため、腎機能が悪い症例には用量調整が必要である。重度の腎障害を有する症例ではシタグリプチンは禁忌となっている。一方、ビルダグリプチン、リナグリプチン、テネリグリプチンでは、腎機能が低下しても薬物の血中濃度は上昇しないため、腎機能が悪くても、さらには透析中の症例でも使用可能である。高齢者を含めて腎機能にかかわらず、安全に使用できる。それから薬価として、通常用量ではいずれも 1 日 200 円前後と高価な薬剤である。通常容量ではシタグリプチンがやや安価である。

### GLP-1 受容体作動薬と インスリンの選択

GLP-1 受容体作動薬に関しては、注射剤であることと高価であることはデメリットであるが、DPP4 阻害薬に比し、HbA1c 低下効果も強く、低血糖はきたさず、体重減少効果もあり、過体重を伴った 2 型糖尿病患者に対して適した薬剤であると言われている。経口薬で良好なコントロールが得られないときに、内因性インスリン分泌が保たれていれば、上記のメリットを期待し使用するのが良いと思われる。2 型糖尿病においては、インスリン療法より切り替えられる症例もあるが、安全に使用するため、入院のうえ切り替えを試みるのが望ましいと考える。インスリン分泌能の枯渇した 1 型糖尿病において

は、インスリン療法より切り替えてケトアシドーシスをきたし死亡した症例も報告されているので、切り替えをしてはいけない。

経口血糖降下薬にてコントロール不十分な症例に対しては合併症予防のために積極的にインスリンを使用する必要があると考える。HbA1c (NGSP) が 8.4% をこえるような症例に対してはまず空腹時血糖を下げ、効果にピークが少なく 24 時間作用する持効型インスリンが有効である。経口血糖降下薬を継続のうえ持効型インスリンを少量より開始する BOT (basal supported oral therapy) が広く行われている。外来にて安全に有効にインスリン導入できるため患者さんにも容易に受け入れられることが多い。経口血糖降下薬にてコントロール不十分な症例に対して GLP-1 受容体作動薬を使用するか、インスリンを使用するかの目安としては、内因性インスリン分泌能が保持され肥満症例に対しては GLP-1 受容体作動薬を使用し、内因性インスリン分泌能が低下しており痩せ型の症例ではインスリンを選択する。

### インクレチン製剤の多面的作用

GLP-1 や GLP-1 受容体作動薬は、糖、脂質、血圧や体重などの動脈硬化促進因子を改善させることと、血管構成細胞である血管内皮細胞、マクロファージ、血管平滑筋細胞に直接作用することで抗動脈硬化的に作用する。さらに DPP4 阻害薬には GLP-1 の作用と独立した抗動脈硬化作用があることが明らかになってきている。

GLP-1 は小腸からのカイロミクロンの吸収を低下させ、肝臓で AMPK の活性化を介して脂肪合成を抑制し、肝臓内の脂肪の蓄積や血中の中性脂肪を低下させる<sup>9)</sup>。また小腸でのコレステロールの吸収を抑制し、肝臓での LDL 受容体の発現を亢進させ、コレステロールも低下させるといわれている<sup>9)</sup>。特にアナグリプチンでコレステロール低下作用は大きいといわれている。

また GLP-1 は近位尿細管における Na 再吸収の抑制、血管内皮弛緩反応、アンジオテンシン II による ERK のリン酸化の抑制などにより降圧作用を発揮する<sup>10)</sup>。

血管内皮細胞においてGLP-1はNOの産生を増加させることにより血管内皮弛緩反応を改善させる<sup>11</sup>。またPAI-1やVCAM-1の発現を抑制することにより抗炎症作用を発揮する<sup>12</sup>。RAGEの発現を抑制することによりAGEにより誘導される血管内皮細胞機能障害に保護的に作用する<sup>13</sup>。さらに食後高血糖やAGEにより誘導される酸化ストレスの発現も抑制する。ヒトにおいてGLP-1投与でFMDの改善が報告されている<sup>14</sup>。動脈硬化モデル動物であるapoE欠損マウスでGLP-1は血管内皮への単球の接着数、接着因子の発現、動脈硬化巣を抑制した<sup>15</sup>。またマウスの腹腔内マクロファージのLPSにより誘導される炎症性サイトカインであるTNF- $\alpha$ 、MCP-1の発現を抑制する。GLP-1の血管平滑筋増殖抑制作用も報告されている。

GLP-1アナログに比較してDPP4阻害薬は血中GLP-1濃度を生理的濃度の数倍にしか上昇させないため、GLP-1を介した抗動脈硬化作用は弱いと考えられる。しかしDPP4阻害薬はGLP-1のみならずGIP濃度も上昇させるため、相乗作用が期待される。さらにDPP4 (CD26)は血管内皮細胞、T細胞、マクロファージ、血管平滑筋細胞にも発現しており、DPP4阻害薬はGLP-1作用と独立して抗動脈硬化作用を発揮する。また脂肪細胞から分泌されたDPP4は骨格筋や脂肪組織においてインスリンシグナルを抑制するといわれているが<sup>16</sup>、DPP4阻害薬は同作用を抑制することにより、インスリン抵抗性改善作用も有する。

GLP-1受容体はその他、網膜<sup>17</sup>、腎メサンギウム細胞<sup>18</sup>、神経細胞<sup>19</sup>などにも存在することより、GLP-1は血糖コントロール改善とは独立して糖尿病合併症の発症・進展を抑制する作用が期待できる。

骨に対する作用も報告されている。骨芽細胞にはGIP受容体が発現しており、GIPは骨芽細胞に作用し骨形成を促進する<sup>20</sup>。また骨芽細胞にも破骨細胞にもGLP-1受容体は存在しないが、甲状腺C細胞にGLP-1受容体は発現しており、GLP-1はカルシトニン分泌を介して骨吸収を抑制する<sup>21</sup>。

## ま と め

現在も新たな抗糖尿病薬が開発中である。ナトリウム依存性グルコース輸送担体 (SGLT) 2阻害薬、GPR40は次の大型新薬として注目されている。

糖尿病の治療においては、食事療法、運動療法などの生活指導をしっかりと行ったうえで、病態に応じた薬物療法を実施する必要がある。2型糖尿病の治療の目的は網膜症・腎症・神経障害などの最小血管障害、また脳血管障害・虚血性心疾患・閉塞性動脈硬化症などの大血管障害の発症・進展を抑制し、健康な人と変わらない日常生活の質を保ち、生涯を全うしていただくことである。そのために血糖・脂質・血圧など総合的に管理していくことが重要である。特に血糖管理に関しては低血糖を起こすことなく、血糖変動を最小限にしながら、HbA1cを低下させることが、血管合併症を抑制するために重要である。インクレチン製剤は血糖降下作用のみならず、多面的な作用を有し、糖尿病の合併症に対して抑制的に作用するため、今後も期待できる薬剤と考えられる。

イーライリリー株式会社より研究費、サノフィ株式会社、ノバルティスファーマ株式会社より講演料を受けている。

## 文 献

- 1) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589.
- 2) Glucose tolerance and mortality; comparison of

WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in*

- Europe. *Lancet* 1999; 354: 617-621.
- 3) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920-924.
  - 4) Imai S, Fukui M, Ozasa N, Ozeki T, Kurokawa M, Komatsu T, Kajiyama S. Eating vegetables before carbohydrates improves postprandial glucose excursions. *Diabetic Med* 2013; 30: 370-372.
  - 5) Duttaroy A, Voelker F, Merriam K, Zhang X, Ren X, Subramanian K, Hughes TE, Burkey BF. The DPP-4 inhibitor vildagliptin increases pancreatic beta cell mass in neonatal rats. *Eur J Pharmacol* 2011; 650: 703-707.
  - 6) Scherbaum WA, Schweizer A, Mari A, Nilsson PM, Lalanne G, Wang Y, Dunning BE, Foley JE. Evidence that vildagliptin attenuates deterioration of glycaemic control during 2-year treatment of patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 1114-1124.
  - 7) Senmaru T, Fukui M, Kobayashi K, Iwase H, Inada S, Okada H, Asano M, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N, Iwasaki M, Yabe D, Kurose T, Seino Y. Dipeptidyl-peptidase IV inhibitor is effective in patients with type 2 diabetes with high serum eicosapentaenoic acid concentrations. *J Diabetes Invest* 2012; 3: 498-502.
  - 8) Ben-Shlomo S, Zvibel I, Shnell M, Shlomain A, Chepurko E, Halpern Z, Barzilai N, Oren R, Fishman S. Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic lipogenesis via activation of AMP-activated protein kinase. *J Hepatol* 2011; 54: 1214-1223.
  - 9) Li L, Miao Z, Liu R, Yang M, Liu H, Yang G. Liraglutide prevents hypoadiponectinemia-induced insulin resistance and alterations of gene expression involved in glucose and lipid metabolism. *Mol Med* 2011; 17: 1168-1178.
  - 10) Hirata K, Kume S, Araki S, Sakaguchi M, Chin-Kanasaki M, Isshiki K, Sugimoto T, Nishiyama A, Koya D, Haneda M, Kashiwagi A, Uzu T. Exendin-4 has an anti-hypertensive effect in salt-sensitive mice model. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 380: 44-49.
  - 11) Richter G, Feddersen O, Wagner U, Barth P, Göke R, Göke B. GLP-1 stimulates secretion of macromolecules from airways and relaxes pulmonary artery. *Am J Physiol* 1993; 265: L374-381.
  - 12) Liu H, Dear AE, Knudsen LB, Simpson RW. A long-acting glucagon-like peptide-1 analogue attenuates induction of plasminogen activator inhibitor type-1 and vascular adhesion molecules. *J Endocrinol* 2009; 201: 59-66.
  - 13) Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) inhibits advanced glycation end product (AGE)-induced up-regulation of VCAM-1 mRNA levels in endothelial cells by suppressing AGE receptor (RAGE) expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391: 1405-1408.
  - 14) Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Åhrén B, Sjöholm A. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E1209-1215.
  - 15) Arakawa M, Mita T, Azuma K, Ebato C, Goto H, Nomiyama T, Fujitani Y, Hirose T, Kawamori R, Watada H. Inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and attenuation of atherosclerotic lesion by a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4. *Diabetes* 2010; 59: 1030-1037.
  - 16) Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N, Hartwig S, Lehr S, Ouwens DM, Eckardt K, Kaufman JM, Ryden M, Müller S, Hanisch FG, Ruige J, Arner P, Sell H, Eckel J. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes* 2011; 60: 1917-1925.
  - 17) Zhang Y, Wang Q, Zhang J, Lei X, Xu GT, Ye W. Protection of exendin-4 analogue in early experimental diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247: 699-706.
  - 18) Hendaro H, Inoguchi T, Maeda Y, Ikeda N, Zheng J, Takei R, Yokomizo H, Hirata E, Sonoda N, Takayanagi R. GLP-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase A-mediated inhibition of renal NAD (P) H oxidases. *Metabolism* 2012; 61: 1422-1434.
  - 19) Himeno T, Kamiya H, Naruse K, Harada N, Ozaki N, Seino Y, Shibata T, Kondo M, Kato J, Okawa T, Fukami A, Hamada Y, Inagaki N, Seino Y, Drucker DJ, Oiso Y, Nakamura J. Beneficial effects of exendin-4 on experimental polyneuropathy in diabetic mice. *Diabetes* 2011; 60: 2397-2406.
  - 20) Tsukiyama K, Yamada Y, Yamada C, Harada N, Kawasaki Y, Ogura M, Bessho K, Li M, Amizuka N,

- Sato M, Udagawa N, Takahashi N, Tanaka K, Oiso Y, Seino Y. Gastric inhibitory polypeptide as an endogenous factor promoting new bone formation after food ingestion. *Mol Endocrinol* 2006; 20: 1644-1651.
- 21) Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K, Yamada K, Udagawa N, Takahashi N, Tanaka K, Drucker DJ, Seino Y, Inagaki N. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. *Endocrinology* 2008; 149: 574-579.

## 著者プロフィール



福井 道明 Michiaki Fukui

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学・講師

略 歴：1990年3月 京都府立医科大学医学部卒業

1990年5月 京都府立医科大学第一内科

1992年4月 明治鍼灸大学附属病院内科助手

1994年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科博士課程入学

1998年4月 綾部市立病院内科医長

2000年4月 大阪鉄道病院血液内分泌内科医長

2004年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌機能制御学助手

2009年4月 現職

京都府立医科大学附属病院栄養管理部副部長（兼任）

2010年6月～8月 米国マサチューセッツ医科大学医学部客員教授（兼任）

専門分野：糖尿病学，内分泌学，代謝学，抗加齢医学

- 主な業績：1. Ushigome E, Fukui M, Hamaguchi M, Matsumoto M, Mineoka Y, Nakanishi N, Senmaru T, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. Morning pulse pressure is associated more strongly with elevated albuminuria than systolic blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus: Post hoc analysis of a cross-sectional multicenter study. *Diabetes Res Clin Pract* 2013 in press.
2. Okada H, Fukui M, Tanaka M, Matsumoto S, Mineoka Y, Nakanishi N, Asano M, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability Is a Novel Risk Factor for the Development and Progression of Diabetic Nephropathy in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 1908-1912.
3. Okada H, Fukui M, Tanaka M, Matsumoto S, Mineoka Y, Nakanishi N, Asano M, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. A difference in systolic blood pressure between arms and between lower limbs is a novel risk marker for diabetic nephropathy in patients with Type 2 diabetes. *Hypertens Res* 2013; 36: 403-407.
4. Senmaru T, Fukui M, Okada H, Mineoka Y, Yamazaki M, Tsujikawa M, Hasegawa G, Kitawaki J, Obayashi H, Nakamura N. Testosterone deficiency induces markedly decreased serum triglycerides, increased small dense LDL, and hepatic steatosis mediated by dysregulation of lipid assembly and secretion in mice fed a high-fat diet. *Metabolism* 2013; 62: 851-860.
5. Senmaru T, Fukui M, Tanaka M, Sakabe K, Ushigome E, Asano M, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. N-terminal pro-brain natriuretic peptide could be a marker of subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Heart Vessels* 2013; 28: 151-156.
6. Tanaka M, Fukui M, Kuroda M, Yamazaki M, Hasegawa G, Oda Y, Naito Y, Toda H, Yoshikawa T, Nakamura N. Pepsinogen I/II ratio is related to glucose, triglyceride and uric acid levels. *Nutrition* 2012; 28: 418-421.
7. Tanaka M, Fukui M, Tomiyasu K, Akabame S, Nakano K, Yamazaki M, Hasegawa G, Oda Y, Nakamura N. Eosinophil count is positively correlated with coronary artery calcification (CAC). *Hypertens Res* 2012; 35: 325-328.
8. Nakanishi N, Fukui M, Tanaka M, Toda H, Imai S, Yamazaki M, Hasegawa G, Oda Y, Nakamura N. Low urine pH is a predictor of chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2012; 35: 77-81.
9. Sakabe K, Fukui M, Ushigome E, Hamaguchi M, Senmaru T, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. Low daily salt intake is correlated with albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Hypertens Res* 2012; 35: 11176-11179.
10. Mineoka Y, Fukui M, Tanaka M, Tomiyasu KI, Akabame S, Nakano K, Yamazaki M, Hasegawa G, Oda Y, Nakamura N. Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and coronary artery calcification (CAC) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Heart Vessels* 2012; 27: 160-165.