糖尿病薬アセトヘキサミドのＰＬＣＭ

糖尿病は、慢性的な高血糖を主徴とする疾患であり、インスリン作用の絶対的又は相対的な不足により発症する。臨床においては、インスリン依存性糖尿病（以下、「１型糖尿病」という。）とインスリン非依存性糖尿病（以下、「２型糖尿病」という。）に大別される。糖尿病患者の約９割を占める２型糖尿病において、膵β細胞からのインスリン分泌低下は主要な発症原因の一つであり、特に初期のインスリン分泌障害による食後高血糖が認められる。現在、インスリン分泌促進剤としてはスルホニルウレア剤（ＳＵ剤）が主流であるが、低血糖を起こしやすく、長期投与においては膵臓の疲弊により二次無効を引き起こすことが知られている。また、ＳＵ剤は食間の血糖コントロールには有効であるが、食後の過血糖を抑制することは困難である。最近、大規模臨床試験により、糖尿病性合併症の発症及び進展抑制には食後高血糖の是正が重要であることが確認された。また、食後高血糖のみの時期に動脈硬化が発症すること、食後軽度高血糖の持続が心血管疾患等の原因による死亡率を高めることが報告されている。このことは、食後高血糖はたとえ軽度であっても、心血管死の独立した危険因子であることを示している。以上のようなことから、食後高血糖に対する薬物治療の重要かつ必要性が認識されるようになっている。

従って、作用発現が速く、かつ、低血糖を引き起こさずに血糖降下作用を有する医薬は、食後高血糖及び／若しくは空腹時血糖の是正、又は膵臓機能亢進に適したプロフィールを有し、１型糖尿病、２型糖尿病の治療及び予防に有用であると考えられる。そこで抗糖尿病薬アセトヘキサミドをリード化合物とし、様々な薬理活性を有する官能基と組合せたハイブリッド･ドラッグをデザインすることで、新たな糖尿病治療薬開発を行った。

その結果、アセトヘキサミドの官能基変換体のひとつに、アセトヘキサミドを凌ぐ超即効性血糖降下作用と、遷延性の低血糖を引き起こしにくい化合物を見いだし、また、この化合物に第３世代 SU 剤であるグリメピリド の側鎖を結合させたハイブリッド・ドラッグはアセトヘキサミドおよびグリメピリド を凌ぐ血糖降下作用を示し、ハイブリッド創薬の方法論の的確性を証明することが出来た。