

## §1 インクレチン, DPP-4, グルカゴン

# 1 インクレチンとは？

### インクレチン

栄養素の摂取により消化管から分泌されインスリン分泌を促進する消化管ホルモンを総称してインクレチン (incretin) とよばれている。インクレチンの概念は、1900年代前半にさかのぼる。1902年に腸管粘膜内に膵外分泌線刺激ホルモンであるセクレチンが発見された後、1906年に腸管粘膜の抽出物が尿糖を減少させる働きもあることが明らかとなった。この血糖を低下させる因子は、1932年に La Barre によって incretin (intestine secretion insulin) と名づけられた。その後、1962年にグルコースを経口投与した場合に経静脈投与に比べてインスリン分泌は促進されることが報告され、その原因因子としてインクレチンが注目された。現在、主なインクレチンとして GIP (gastric inhibitory polypeptide) と GLP-1 (glucagon-like peptide-1) が存在する。GIP は、Brown によって胃酸分泌を抑制するホルモンとして1971年に同定されたが、健常者に GIP を投与したところインスリン分泌の促進作用が確認され、インクレチンであることが証明された。その後、1987年に glucagon-like peptide-1 がもう一つのインクレチンであることが判明した。2005年にはインクレチンの作用を応用した糖尿病治療薬 (インクレチン関連薬) が上市され、国内外で広く使用されている。インスリンの発見からインスリンの製品化までに約1年であったのに対し、インクレチンの発見から糖尿病治療への応用には約1世紀を要したことになる。

### インクレチンのインスリン分泌促進作用 (インクレチン効果)

インクレチンによるインスリン促進作用 (インクレチン効果) は、糖負荷後の総インスリン分泌の約50%以上といわれており、食後の血糖維持に大

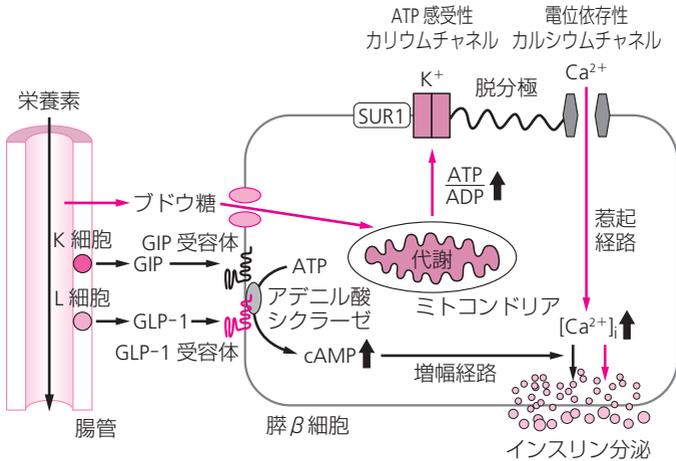


図1 膵β細胞におけるインクレチンのインスリン分泌促進作用

きく貢献している<sup>1)</sup>。GIPは、上部小腸を中心に存在するK細胞から分泌され、一方GLP-1は下部小腸および大腸を中心に存在するL細胞から分泌される。炭水化物やタンパク質、脂質を摂取することでGIPとGLP-1は分泌され、特にGIPは、GLP-1に比べて脂質に対する刺激によって過分泌する<sup>2)</sup>。分泌されたGIPとGLP-1は、血行性に運ばれ、膵島β細胞上のGIP受容体とGLP-1受容体に結合する(図1)。GIP受容体とGLP-1受容体は7回膜貫通型G蛋白共役受容体である。GIPとGLP-1による受容体刺激は、Gs蛋白と共役したアデニル酸シクラーゼ(adenylate cyclase; AC)を活性化し、細胞内のサイクリック adenosine monophosphate (cAMP)濃度を上昇させる。本来の膵β細胞におけるインスリン分泌機構は、細胞内に取り込まれたグルコースをミトコンドリアで代謝し、adenosine diphosphate (ADP)から adenosine triphosphate (ATP)を産生することで細胞内のATP/ADP比を上昇させ、細胞膜上に存在するATP感受性カリウムチャンネル(KATPチャンネル)を閉鎖し、続いて細胞膜の脱分極に伴う電位依存性カルシウムチャンネル(voltage-dependent calcium channels: VDCC)の開口によって細胞内カルシウムイオンの上昇の結果、インスリンが分泌される(惹起経路)<sup>3)</sup>。こ

の経路とは別に GIP と GLP-1 による細胞内 cAMP 上昇は、PKA (protein kinase A) の活性化を介して細胞内のカルシウムの efficacy を高め、グルコース代謝によるインスリン分泌を増強する (増幅経路)。また exchange protein activated by cAMP (Epac2) を介した低分子 GTP 結合タンパク Rap1 などの活性化によるインスリン顆粒の開口放出促進も報告されている。インクレチンによるインスリン分泌の特徴としては、グルコース依存性であり血中グルコース濃度が低い状態ではその作用が認められない<sup>4)</sup>。この特徴は、インクレチン関連薬の単剤使用時の低血糖頻度がスルホニル尿素薬やインスリンと比較して少ないことを裏づけている。

## 2 型糖尿病におけるインクレチン効果

欧州人を対象とした研究においてインクレチン効果は、健常者に比較して低下していることが知られている。2 型糖尿病患者において経静脈的にインクレチンを投与した報告では、GLP-1 投与に対するインスリンの分泌反応は認められたが、GIP に対するインスリン分泌促進作用は消失していた<sup>5)</sup>。この 2 型糖尿病患者における膵β細胞での GIP に対する反応性の低下の原因として GIP 受容体発現量の低下の可能性が考えられている。しかし、高血糖が改善した状態では、膵β細胞の GIP に対するインスリン分泌促進効果は回復することから、この反応は可逆的な現象と考えられる。

### 文献

- 1) Nauck MA, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 63: 492-8.
- 2) Yamane S, et al. Effects of glucose and meal ingestion on incretin secretion in Japanese subjects with normal glucose tolerance. *J Diabetes Invest.* 2012; 3: 80-5.
- 3) 長嶋一昭, 稲垣暢也. 糖尿病学 基礎と臨床. 西村書店. p.74-7.
- 4) Vilsboll T, et al. Both GLP-1 and GIP are insulinotropic at basal and postprandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effect of a meal in healthy subjects. *Regul Pept.* 2003; 114: 115-21.

- 5) Nauck MA, et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. J Clin Invest. 1993; 91: 301-7.

〈原田範雄 稲垣暢也〉

## §1 インクレチン, DPP-4, グルカゴン

## 2 GIP とは？

## GIP とは

gastric inhibitory polypeptide (GIP) は glucose-dependent insulintropic polypeptide とも称され, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) とともに, 「インクレチン」と総称される消化管ホルモンの主要な構成因子である。GIP は食事摂取により, 十二指腸を中心とした上部小腸から血液中に分泌され, 膵β細胞の受容体に作用し, 血液中に上昇するグルコースと協調してインスリン分泌を促進する。GIP の名称は, 当初胃酸分泌を抑制するペプチドとして同定されたことに由来する。GIP と GLP-1 はグルカゴンファミリーの一員であり, 互いに相同性を有しているが, 別の遺伝子によってコードされており, GLP-1 とは異なった特徴や作用も有している。血液中では dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4) によって代謝されるため, 現在, 糖尿病治療の中で広く使用されている DPP-4 阻害薬を投与すると, GLP-1 のみならず, GIP の血中濃度も上昇する。

## GIP の分泌と代謝

GIP は栄養素の摂取により十二指腸・上部空腸を中心に存在する K 細胞から分泌される。GIP の分泌を特に強く刺激する栄養素はグルコースや脂質である。また, 栄養素が腸管に物理的に存在するというよりも, 栄養素が腸管に吸収されることによって GIP の分泌刺激となると考えられる。したがって, 吸収不良状態やある種の薬剤によって腸管からの吸収を抑制することでその分泌は低下する<sup>1)</sup>。分泌された活性型 GIP は DPP-4 によって速やかに分解され, 不活性型の GIP となる。活性型 GIP の血中半減期は健常者で 7 分前後, 肥満 2 型糖尿病患者で 5 分前後と報告されている。不活性型