

インクレチンによる血糖調節

飯田 淳史 *Atsushi Iida* (名古屋セントラル病院糖尿病・内分泌内科副医長)

清野 祐介 *Yusuke Seino* (名古屋大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科助教)

林 良敬 *Yoshitaka Hayashi* (名古屋大学環境医学研究所生体適応・防御部門発生・遺伝分野准教授)

有馬 寛 *Hiroshi Arima* (名古屋大学大学院医学系研究科糖尿病・内分泌内科学教授)

● key words GIP/GLP-1/インスリン/グルカゴン/膵外作用

はじめに

1906年にMooreらは、腸管粘膜抽出物が高血糖患者の尿糖を減少させることを報告した。その後、1964年にElick¹⁾、McIntyre²⁾らは、健常人に経口糖負荷試験 (oral glucose tolerance test : OGTT) を施行したところ、経静脈的糖負荷試験 (intravenous glucose tolerance test : IVGTT) と比較して著明にインスリン分泌が惹起されることを相次いで報告した。これらの報告から、腸管粘膜内にインスリン分泌を増強する物質であるインクレチン (intestine secretion insulin : INCRETIN) が存在することが示唆された。その後、腸管ホルモンの精製により gastric inhibitory polypeptide (GIP) が同定された。1973年にDupreらは、健常人にGIPをブドウ糖とともに経静脈投与すると、ブドウ糖のみの場合と比較して飛躍的にインスリン分泌が促進することを報告した³⁾。この報告により、GIPがインクレチン作用を示すことが判明し、glucose-dependent insulintropic polypeptideと称されるようになった。一方、ラットに腸管抽出物およびブドウ糖を経静脈投与すると、インスリン分泌が増強するが、GIPを免疫学的に除去してもインスリン分泌増強作用が残ることから⁴⁾、GIP以外のインクレチンの存在することが明らかとなった。その後glucagon-like peptide-1 (GLP-1) が同定され、インクレチン作用を示すことが、1987年にKreymannらに

より報告されている⁵⁾。

GIPは、十二指腸など上部小腸に多く存在する腸管内分泌K細胞より、GLP-1は、回腸など下部小腸や大腸に多く存在する腸管内分泌L細胞より腸管の基底膜側に分泌される。これらの分泌された活性型GIPやGLP-1は血管内皮に存在するDPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) により非活性型GIPやGLP-1に分解される。このため、血糖降下薬として、DPP-4の作用を阻害して活性型GIPやGLP-1の濃度を増加させインスリン分泌を増強させるDPP-4阻害薬や、DPP-4による分解を受けないGLP-1アナログ製剤が開発されるに至った。

GIP、GLP-1ともに、インスリン分泌を促進し血糖値を改善するインクレチンホルモンの代表であるが、その分泌機序や糖代謝における作用機序は大きく異なっている。本稿ではGIP、GLP-1を中心に、膵臓への作用、膵外作用、インクレチン関連薬による血糖調節について述べる。

I. GIP、GLP-1の膵作用による糖代謝

GIPは末梢血中濃度が高く、活性型GIPの半減期が約5分と長いことからインスリン分泌に対してホルモンとして直接的に作用すると考えられている。一方、GLP-1は末梢血中濃度がGIPに比べて低く、活性型の半減期が約2分と短いことから、GLP-1の血糖改善効果においては、高濃