

消化管からのインクレチン分泌と糖尿病治療薬

矢部 大介 *Daisuke Yabe* (関西電力医学研究所副所長
京都大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌・栄養内科学/先端糖尿病学特定准教授)

● key words α -グルコシダーゼ阻害薬/メトホルミン/DPP-4阻害薬/SGLT2阻害薬

はじめに

消化管は、経口摂取した栄養素の消化・吸収という古典的な役割に加え、代謝調節や免疫制御などきわめて多彩な役割を担う臓器である。特に代謝制御における消化管の役割は、膵島機能制御や食欲制御、胃運動制御など多岐にわたり、その多くが消化管から分泌される生理活性ペプチドの作用による。このような生理活性ペプチドの中でも、近年、インクレチンと総称される2つの消化管ホルモン glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), glucagon-like polypeptide-1 (GLP-1) が注目されている¹⁾。糖尿病治療薬の中でも、DPP-4阻害薬や α -グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬は、インクレチンの分泌や代謝を制御することで、耐糖能の改善や体重減量効果を発揮することが報告されてきた。本稿では、インクレチン分泌制御に関する知見を概説すると共に、これら糖尿病治療薬が効果発現するメカニズムについて議論したい。

I. 消化管からのインクレチン分泌

GLP-1, GIPは食事に含まれる栄養素に反応して消化管から分泌される。古典的には、2型糖尿病患者において、GLP-1分泌が低下するとされている²⁾。しかし、その後の

研究から2型糖尿病患者におけるGLP-1分泌低下は否定的であり、2型糖尿病患者のインクレチン分泌は健常者と変わらない^{3,4)}。しかし、GLP-1受容体作動薬やDPP-4阻害薬により、生体内で活性型GLP-1を増大させることが糖尿病の治療戦略として有効であることから、GLP-1分泌を促進するような薬剤や食品にも関心が寄せられている。

1 糖質による分泌制御

糖質はGIPおよびGLP-1の分泌を強力に促進することが知られ、ブドウ糖負荷後、比較的早いタイミングでGIPおよびGLP-1の末梢血中濃度の上昇を認める⁵⁻⁷⁾。消化管内分泌細胞株を用いた初期の研究からブドウ糖により生じる活動電位が、L型Ca²⁺チャンネルを介したCa²⁺流入を引き起こし、GLP-1分泌を促すことが示されている⁸⁾。特に、① methyl- α -glucopyranosideや3-O-methylglucoseなどの細胞内に取り込まれるが、細胞内で代謝を受けない単糖類がGLP-1分泌を促すこと、②小腸におけるブドウ糖輸送に重要なSGLT-1 (sodium-dependent glucose transporter-1) (ブドウ糖とNa⁺を同時に細胞内に輸送する共輸送体)の阻害薬が、GIPおよびGLP-1の分泌を抑制することが示され、SGLT-1を介した単糖類とNa⁺の流入が、細胞内における糖代謝を介さず、インクレチン分泌を促すメカニズムが提唱されている⁹⁾。しかし、第二のメカニズムとして、膵 β 細胞のインスリン分泌機構と同様糖代謝を介するモデルも考えられてきた。膵 β 細胞のインスリン分泌