

# インクレチンによるインスリン分泌

新しい 2 型糖尿病治療薬について

健康開発学科教授 入野 勤

膵臓の細胞からのインスリン分泌は、おもに血液中のグルコース（血糖）濃度の上昇にともない起り、また糖質、中性脂肪の経口摂取により腸管から分泌されるインクレチンによっても血糖濃度依存性で惹起される。ラットへの中性脂肪の投与実験<sup>1)</sup>やヒトへのハンバーガなどの脂肪食摂取の研究<sup>2)</sup>においてインクレチンの動態を考えなかったが、最近では脂肪の経口負荷の検討の際、インクレチン/インスリン分泌に関する考察を必要とする。

## 1. 血糖値上昇によるインスリン分泌

食事由来の外因性のグルコースと主に肝臓での糖新生による内因性のグルコース、両者合わせていわゆる血糖（空腹時の濃度；5 mM 程度）はグルコーストランスポータ 2 を介して膵細胞に取り込まれる。このグルコースは最初に  $K_m$  値がヘキソキナーゼのそのの 100 倍くらい大きなグルコキナーゼ（ $K_m$  値；10mM 程度）で代謝されるので、ATP の産生量は血糖濃度依存的になる。その結果、ATP 感受性  $K^+$  チャネルが閉鎖し、次いで脱分極、電

位依存性  $\text{Ca}^{2+}$ チャネルの活性化と続き、最後に細胞外からの  $\text{Ca}^{2+}$ 流入が引き金となり、インスリンの開口分泌がおこる。代表的なインスリン分泌を促す経口糖尿病薬のスルホニル尿素剤の薬理は、先の ATP 感受性  $\text{K}^+$ チャネルを閉鎖することにある。

## 2. インクレチンによるインスリン分泌

グルコースの経口負荷により分泌されるインスリン量は、グルコースの経静脈負荷で分泌されるそれより多く、血糖値の上昇は軽度となる (Elrick, H. 1964 年)。これは極性細胞である小腸細胞が、管腔側でグルコースや中性脂肪をセンサーし、血管側に分泌するインクレチンと総称されるホルモン (Creutzfeldt, W. 1979 年) の作用による。このホルモンは膵細胞のインクレチン受容体を介して、血糖濃度依存性のインスリン分泌を増強する<sup>3, 4)</sup>。インクレチンの作用は、食後の血糖濃度が上昇し始める早期にインスリンの追加分泌に関わり、食後の高血糖を抑える。

これまでにインクレチンとして、GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide, グルコース依存性インスリン刺激ペプチド; gastric inhibitory peptide, 胃機能抑制ペプチド、どちらも Brown が命名した<sup>5)</sup>) と GLP-1 (glucagons-like peptide-1, グルカゴ

ン様ペプチド - 1) の二つが知られている。前者の GIP は特に消化管内の脂肪により強く分泌され、高脂肪食摂取下では血中 GIP レベルは増加する。この現象と高脂肪食がインスリン抵抗性、2 型糖尿病の発症因子の一つであることとの関連性が注目されている。

#### 2 - 1 . 2 型糖尿病と GIP

2 型糖尿病患者では注射投与した GIP に対するインスリン分泌反応は明らかに低下しており、しかも GIP の血中レベルは高いと報告されている。これらは GIP レセプターの質的・量的異常が 2 型糖尿病の発症進展の一つの要因である可能性を示している。

#### 2 - 2 . 2 型糖尿病と GLP-1

2 型糖尿病患者では食後の GLP-1 分泌は低下している。しかし、注射投与した GLP-1 に対して血糖値は下がると報告されている。このことは GLP-1 が 2 型糖尿病の治療に役立つことを示唆しており、実際に GLP-1 のレセプターに受容されるアナログ体とインクレチンを分解する dipeptidyl peptidaseIV (DDP4) の阻害薬が開発されている。米国などでは 2 型糖尿病薬としてすでに認可されている。日本でも DDP4 阻害薬は第 3 相試験が終了し、承認申請の手続きに入っている。

- 1) 入野勤, 松下誠, ほか : 生物物理化学, 38, 133 - 138, 1994 .
- 2) M. Matsushita, T. Irino, T. Stigbrand, et al : Clin. Chim. Acta, 277, 13 - 18, 1998 .
- 3) 岡芳知ほか編 : 生活習慣病、Molecular Medicine Vol38, 臨時増刊号、中山書店、2001 .
- 4) 佐藤隆一郎、今井正良 : 生活習慣病の分子生物学、三共出版、2007 .
- 5) 藤田恒夫 : 腸は考える、岩波新書、1991 .