

# インクレチン (GLP-1, GIP)

濱崎暁洋<sup>1)</sup>, 稲垣暢也<sup>2)</sup>

1) 京都大学大学院 医学研究科 糖尿病・栄養内科学  
2) 京都大学大学院 医学研究科 糖尿病・栄養内科学 教授

インクレチン関連薬が日本で臨床応用されるようになって1年余りが経過し、多くの効果が示されている。2型糖尿病患者におけるインクレチン効果の減弱と、インクレチンシグナルの増強によるインクレチン効果改善の知見を背景に、インクレチン関連薬の開発が進み、現在の臨床応用に至っている。この新しい治療を進めていくうえで、インクレチンであるGIPとGLP-1の血中動態が糖尿病状態ではどうなっているのか、それらがインクレチン関連薬の使用によってどのような修飾を受けるのかを明らかにすることがますます重要となる。ところが、糖尿病患者におけるインクレチン効果減弱の理由がインクレチン分泌の低下にあるのか否か、内外で複数の検討が行われてきたが、いまだ結論は出ていない。GIPもGLP-1も、これまで研究室レベルでの測定しか行えず、多数例の検討に乏しいことが理由のひとつに挙げられる。また、研究室によって、あるいは測定時期によっても報告される測定値に差があり、複数報告間の比較も難しい現状にあった。近年、各種市販インクレチン測定キットが入手可能となり、一部検査機関による受託測定も含めて、日本でもインクレチン濃度の測定が多くの施設で行われるようになりつつある。そうしたなか、測定施設やキット間のばらつきの影響を極力なくし、適切な比較が行えるよう、測定検体の扱いなどの標準化が進められている。

## インクレチン

インクレチンは栄養素摂取に伴って消化管から分泌され、膵β細胞に作用してインスリン分泌を促進するホルモンの総称である。1906年にその概念が提唱されて、1929年にインクレチンと名づけられた<sup>1)</sup>。その概

念のとおり、実際にグルコースの経口負荷が、経静脈負荷に比べてより効率的にインスリン分泌を促進することが1964年に報告されている<sup>2, 3)</sup> (図1)。グルコースに反応して、腸管から分泌される因子が膵β細胞を刺激してインスリン分泌を促進しているためと考えられ、この作用は

インクレチン効果と呼ばれるようになった。現在、2つの消化管ホルモン、glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) と glucagon-like peptide 1 (GLP-1) がインクレチン作用を担うホルモンとして確認されている (図2)<sup>1)</sup>。

## GIPとGLP-1

### GIP

GIPは、当初ブタの腸管から単離された42個のアミノ酸からなる1本鎖のポリペプチドで、胃酸分泌を抑制することから胃抑制ポリペプチド (gastric inhibitory polypeptide) と命名された。ヒトにおいては、胃酸分泌抑制作用がほとんどなく、他方でグルコース依存性にインスリン分泌を強力に促進することが見いだされ<sup>4)</sup>、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド

(glucose dependent insulinotropic polypeptide) と呼ばれるようになった。

GIPの1次構造はグルカゴン、セクレチン、血管作動性腸管ペプチド (vasoactive intestinal polypeptide; VIP) などと相同性が高く、グルカゴンスーパーファミリーとして分類されている。ヒトGIP遺伝子は第17番染色体長腕に約10 kbにわたって存在する。6個のエキソンからなり<sup>5)</sup>、GIPドメインの大部分はエキソン3に存在している。GIPは前駆体として生合成された後、

GIPドメインの両端に位置する1個のアルギニン残基でプロホルモン変換酵素 (prohormone convertase; PC) 1によってプロセシングを受けて分泌される (図3)。このときGIPは、十二指腸、上部小腸に局在するK細胞から活性型GIP (1-42) として分泌された後、DPP-4によってN末端2残基が切断されて不活性型GIP (3-42) に分解される。この半減期は欧米健常者で約5分とされている。分解されたGIP (3-42) はインクレチン作用を有さない (図2)。

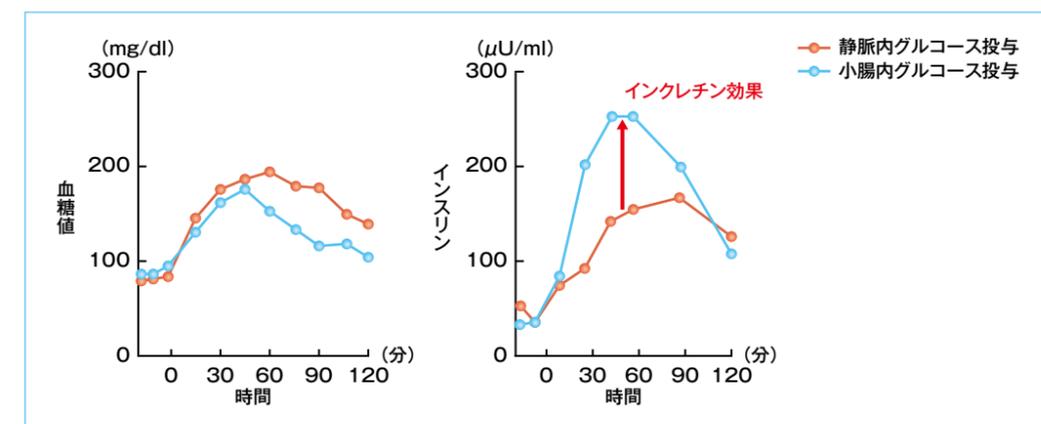


図1 インクレチン効果  
小腸内あるいは静脈内へ一定速度のグルコース投与を行った場合、同程度の血糖上昇にもかかわらず、小腸内への投与の際には、より大きなインスリン分泌反応が認められる。

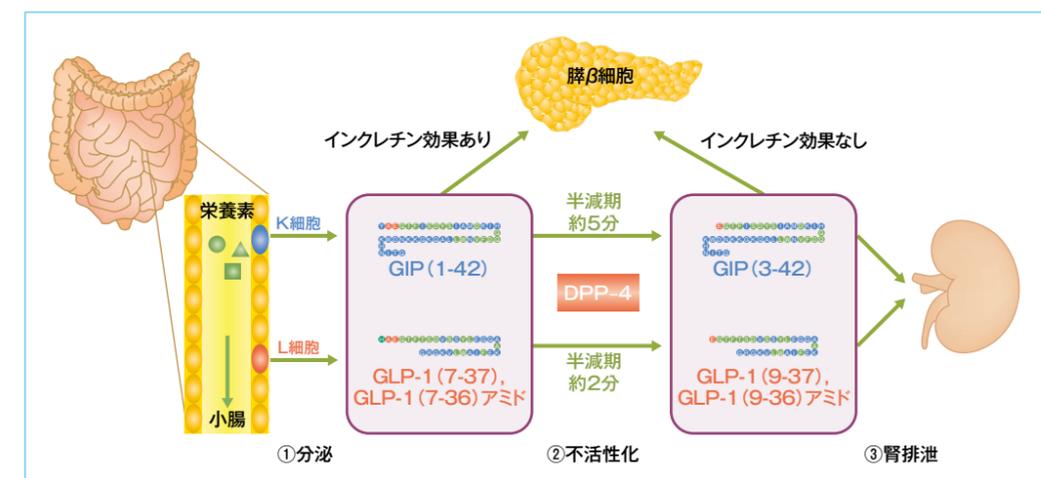


図2 インクレチンの血中での動態