

# III-1

## II. インクレチンの基礎

# インクレチン分泌の機序

藤田征弘<sup>1)</sup>, 羽田勝計<sup>2)</sup>

1) 旭川医科大学 内科学講座 病態代謝内科学分野 助教

2) 旭川医科大学 内科学講座 病態代謝内科学分野 教授

GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide) と GLP-1 (glucagon-like peptide-1) は主として小腸から分泌される腸管ホルモンで、アミノ酸配列の相同性から両者ともグルカゴン・セクレチン・VIP スーパーファミリーに分類されている。これらのホルモンは食事由来の刺激により主として小腸のK細胞(GIP)とL細胞(GLP-1)から門脈血中に分泌され、膵臓ランゲルハンス島のβ細胞からそれぞれのG蛋白共役性受容体を介して血糖依存性にインスリンの合成および分泌を促進する。本稿では、GIPとGLP-1の分泌の機序について概説する。

## K細胞とL細胞の局在

GIPを分泌する細胞はK細胞と呼ばれ、主に十二指腸、空腸を中心とした小腸上部に局在するのに対し、GLP-1を分泌する細胞はL細胞と呼ばれ、主に小腸下部に局在するといわれている。電子顕微鏡で観察すると、K細胞は大型高電子密度で多型性の顆粒を持ち、ヒトではハローを伴う顆粒を持つ。L細胞は大型球形で高電子密度の顆粒を持つことからthe large granule cell (L cell) と名付けられた<sup>1)</sup>。ちなみにS (small granule) cellはセクレチン分泌細胞で、I (intermediate) cellはCCK分泌細胞である。K細胞とL細胞は小腸粘膜の基底膜上に存在し、いわゆる開放型内分泌細胞(open-type enteroendocrine cell)といわれている。樽型、紡錘型、三角形を呈し、その頂部は小腸管腔側に達している。その頂部は微絨毛(microvilli)で覆われており、管腔側の栄養素をセンシングするようになっている(図1)。一方、基底膜側には分泌顆粒が多く存在し、刺激により細胞外に分泌され門脈血中へ(一部リンパ管へ)移行する。

また一部は、局所の末梢神経末へ作用すると考えられている。

GIPのmRNA発現は、胃粘膜でも認められる<sup>2)</sup>。Cheungらによると、rat GIPのプロモーター下にヒトインスリン遺伝子を発現させるトランスジェニックマウスでは、胃にもインスリン遺伝子の発現を認めた<sup>3)</sup>。したがって、胃にもGIPが発現している可能性が高い。また、唾液腺でのGIP mRNAの発現が*in situ* hybridization法を用いて示されているが、生理学的な役割は不明である<sup>4)</sup>。

GIPは、量的には少ないが下部小腸でも発現している。筆者らは、ラット回腸のL細胞の約30%にGIPが共発現していることを見いだした(K/LまたはL/K細胞)(図2)<sup>5)</sup>。また、Mortensenらは、GIP/GLP-1共発現の小腸内分泌細胞がブタ中部空腸でそれぞれ単独の陽性細胞より多く発現していると報告している<sup>6)</sup>。Theodorakisらは、ヒト十二指腸でGLP-1とGIPの共発現(L/K細胞)を報告しており、2型糖尿病患者の生検検体では、共発現の割合が正常耐糖能者からの検体より高いと報告している<sup>7)</sup>。

L細胞の発現は下部小腸(遠位空腸、回腸)の他、大腸や直腸の一部でも認められる。消化管と脳では、プログルカ

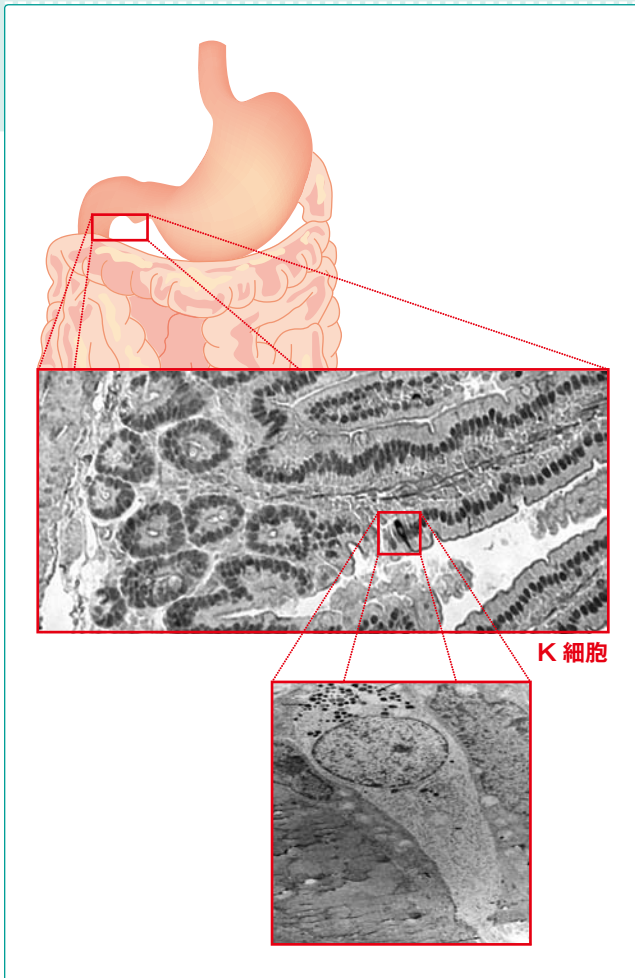


図1 インクレチン細胞の形態

GIPおよびGLP-1は、消化管から分泌されるインクレチンホルモンで、血糖依存性に膵β細胞からのインスリン分泌を促進し、食後血糖を調節する。GIPとGLP-1の発現分布は異なり、GIPは主に胃、十二指腸のK細胞から、GLP-1は回腸のL細胞から分泌される。

ゴンから酵素Prohormone Convertase 1/3 (SUBTILISIN/KEXIN-TYPE, 1; PCSK1)によってGLP-1, GLP-2, オキシントモデュリン(oxintomodulin), グリセンチン(glicentin)がプロセッシングされるため、L細胞内で共発現する。また、一部のL細胞は食欲抑制ホルモンであるPYYを分泌することが知られている<sup>8,9)</sup>。消化管以外では、舌の有郭乳頭にある味蕾の細胞にGLP-1が発現しているといわれているが、生理学的役割は不明である<sup>10)</sup>。

## GIPとGLP-1の遺伝子発現機構

Paired homeobox 転写因子であるPax6はインクレチン

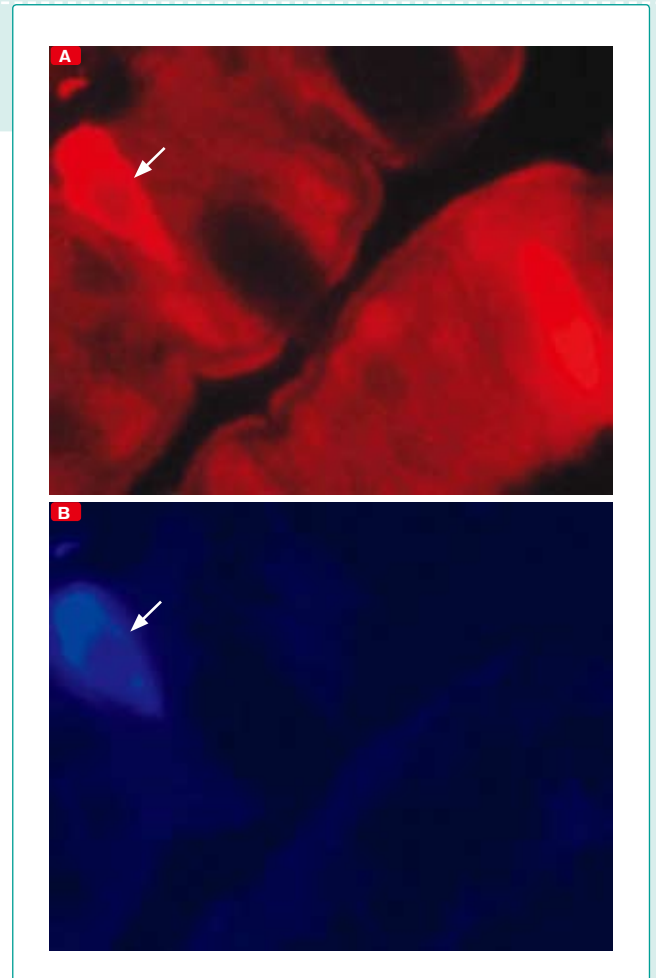


図2 回腸でみられたGLP-1とGIPの共発現(文献5改変)

A : GLP-1 / B : GIP

矢印の細胞はGIP, GLP-1を共発現している。

の発現に重要である。Pax6はプログルカゴンのプロモーターに結合することが知られており、dominant negative Pax6であるSEY<sup>Neu</sup> alleleを持つホモ接合体ではGLP-1やGLP-2の発現が小腸および大腸で消失することが知られている<sup>11)</sup>。また、Hox familyの転写因子であるcdx-2がp30とPax6とともにα細胞でプログルカゴンの転写活性を上げるが<sup>12)</sup>、一方で消化管ではcdx-2の働きはあまり重要でないとの報告もある<sup>13)</sup>。Transcription factor 7-like 2 gene (TCF7L2またはTCF4)のSNPの変異が2型糖尿病の発症と関連すると報告されているが、TCF4はβカテニンを介して膵α細胞ではなく小腸内分泌細胞組織特異的なプログルカゴンの発現に関与しているらしい<sup>14)</sup>。その他、HNF3βも直接プログルカゴンのプロモーターに結合することが知られている。