

# I-4

## I. インクレチンの基礎と臨床

# GIPの肥満への影響

原田範雄<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，京都大学医学部附属病院 副病院長，日本糖尿病学会 常務理事

gastric inhibitory polypeptide (GIP) は、インクレチンとしてインスリン分泌を促進するばかりでなく、生体内で多くの生理作用を有している。とくにGIPは、脂肪に対する直接的なエネルギー蓄積作用とインスリン分泌促進を介した間接作用によって、生体内で腸管から吸収したエネルギーを脂肪に効率よく吸収させる「儉約ホルモン」として作用することが知られている。GIP受容体欠損マウスやGIP分泌欠損マウスの検討から、GIPシグナルやGIP分泌の欠損は、高脂肪食負荷に伴う体重増加を抑制することが知られている。またGIP受容体拮抗薬がげっ歯類での高脂肪食負荷に伴う体重増加を抑制することが報告されていることから、GIPシグナルやGIP分泌の抑制が抗肥満につながる可能性が示唆される。しかし、GIP受容体拮抗薬やGIP分泌の抑制がヒトに対してどの程度効果的であるかについては、いまだ不明である。

共役型受容体で、グルカゴン/セクレチン受容体ファミリーに属し、その発現部位は膵αβ細胞、十二指腸、小腸、脂肪細胞、脳下垂体などの脳全般、副腎、骨芽細胞など多くの臓器に分布している<sup>2,3)</sup>。

### GIPとGIP受容体

GIP受容体は、GIPが結合するとGs蛋白を介してアデニルシクラーゼを活性化させ、細胞内cAMPを増加させることにより、受容体が存在する細胞内でさまざまな作用を引き起こす<sup>3,4)</sup>。GIPは当初、胃酸分泌、胃運動、ガストリンの分泌抑制など腸管での作用が知られていた。その後、GIPによる膵β細胞でのインスリン分泌促進作用が明らかにされ、現在はglucagon-like peptide-1 (GLP-1)とともに主要なインクレチンのひとつである。

GIP受容体は、上述のように膵島ばかりでなく生体内に広範に存在しているため、膵臓や膵臓外で多くの生理作用を有している。GIPは膵β細胞でのインスリン分泌促進作用ばかりでなく、膵α細胞でのグルカゴン分泌促進作用を有している。またGIP受容体欠損マウスの検討から、



図1 GIP (1-42)の構造

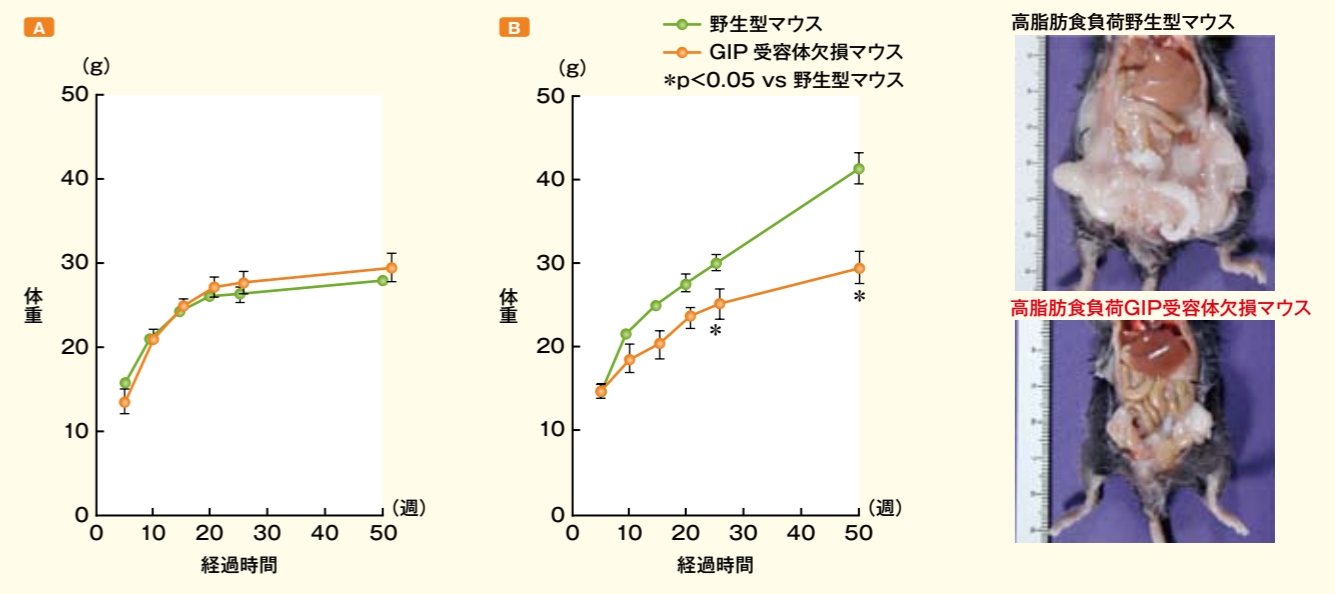


図2 GIP受容体欠損マウスの高脂肪食負荷時の体重推移(文献5)  
A: 通常食負荷 / B: 高脂肪食負荷  
GIP受容体欠損マウスに45%脂肪の高脂肪食を負荷すると、高脂肪食負荷野生型マウスと比較して体重増加が抑制され、皮下脂肪、内臓脂肪が低下していた。

## GIP

### GIPの特性

GIP (gastric inhibitory polypeptideまたは glucose-dependent insulinotropic polypeptide) は、1971年にBrownらによりブタの腸管から単離された42個のアミノ酸からなるポリペプチドである<sup>1)</sup>。GIPは、グルカゴン/セクレチンファミリーに属し、互いに類似したアミノ酸配列を有している。GIP (1-42) は生理活性を有するが、生体内に広範に存在する dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) によってN末端の2アミノ酸が切断されて不活性型のGIP (3-42) となる(図1)。この反応は生体内ですみやかに進むため、活性型GIPの半減期は、およそ5分といわれている。

GIPは、十二指腸や上部小腸を中心に存在するK細胞から、食事摂取に伴って血中に分泌される。K細胞より分泌されたGIPは血行性にさまざまな臓器に存在するGIP受容体に結合する。GIP受容体は膜7回貫通型G蛋白質

いくつかの膵外作用が明らかとなった。そのひとつにGIPと肥満の関係が挙げられる。

### GIPと肥満

*in vitro*の研究により、3T3-L1細胞から分化した成熟脂肪細胞にはGIP受容体が発現し、GIPの添加によって lipoprotein lipase (LPL)が活性化され、トリグリセリドの取り込みが増加すること、また糖の取り込みも増加することが報告された。この結果は、GIPが脂肪細胞に対して直接的なエネルギー蓄積作用を有していることを示す。GIP受容体ホモ欠損マウスに高脂肪食負荷を行うと野生型マウスと比較して体重増加や脂肪量増加が抑制され、また体内でのエネルギー消費が増加していたことから<sup>5)</sup>、GIPは、*in vivo*においても脂肪蓄積に作用することが明らかとなった(図2)。

またGIPは、肥満状態における血糖維持のための代償的なインスリン分泌にも作用することが知られており<sup>6)</sup>、GIPの催肥満作用は、脂肪に対する直接的なエネルギー蓄積作用とインスリン分泌促進を介した間接作用によるこ

とが示唆される。このようにGIPは、生体内で腸管から吸収したエネルギーを効率よく脂肪に吸収させる「儉約ホルモン」として作用していると考えられる。

### 肥満状態での血中GIP濃度

### GIP分泌とK細胞の特性

GIPは、上述のように肥満における代償的なインスリン分泌に関与し、インスリンを介した間接作用と直接作用によって脂肪に作用して脂肪増加に関与している。GIPは主に上部小腸に存在するK細胞から食事摂取によって分泌されるが、GIPは、グルコースばかりでなく脂肪や蛋白質などの栄養素によっても分泌が刺激される。

腸管内分泌細胞であるK細胞は、肉眼では腸管上皮細胞と識別することができないため、その分泌機構は不明であった。しかし最近では、GIPプロモーター下に蛍光蛋白