



月刊糖尿病

別冊

# インクレチン

企画編集 ● 稲垣暢也

京都大学大学院 医学研究科 糖尿病・栄養内科学 教授

## 目次

- 5 序文 ..... 稲垣暢也
- 9 **I** インクレチンの歴史と概念 ..... 清野 裕 他
  - 10 インクレチンとは？／「インクレチン」の概念誕生と GIP および GLP-1 が同定されるまでの歴史／「インクレチン」の血中動態と糖尿病における異常／「インクレチン」関連薬の現況と今後の展開
- 19 **II** インクレチンの基礎
  - 20 **1. インクレチン分泌の機序** ..... 羽田勝計 他  
K 細胞と L 細胞の局在／ GIP と GLP-1 の遺伝子発現機構／インクレチンのプロセッシング／インクレチンの分泌／最近のインクレチン分泌に関する話題
  - 29 **2. インクレチンの膵β細胞におけるインスリン分泌増強機構** ..... 清野 進 他  
グルコース応答性インスリン分泌における cAMP シグナルの重要性／インスリン分泌における PKA の作用／PKA 非依存性経路によるインスリン分泌増強／cAMP シグナルによるインスリン分泌顆粒動態の制御／cAMP によるインスリン分泌増強における Rap1 の役割／cAMP によるインスリン分泌顆粒動態の制御と Epac2A/Rap1 シグナル／cAMP コンパートメントとインスリン分泌／インクレチンによるグルカゴン分泌の制御
  - 37 **3. インクレチンによる細胞量の調節** ..... 仁木一郎  
膵β細胞量の調節と糖尿病治療／糖尿病治療戦略のシフト／インクレチン関連物質による膵β細胞量の増加—分化と増殖／インクレチン関連物質による膵β細胞量の減少抑制—膵β細胞死からの保護／DPP-4 阻害薬が膵β細胞量に及ぼす影響は？／インクレチンが変えた分泌と細胞死の概念

- 45 **4. インクレチンの膵外作用：中枢神経系への作用** ..... 古家大祐 他  
 GLP-1 の摂食抑制作用／中枢神経 GLP-1 および循環血中 GLP-1 の中枢神経作用に関する作用点／GLP-1 の神経反射性作用—消化器作用・インスリン分泌促進作用—／GLP-1 のエネルギーバランスにかかわるその他の中枢神経作用／GLP-1 のその他の中枢神経作用／味覚と GLP-1 / GIP の中枢神経作用
- 56 **5. インクレチンの膵外作用：心血管系への影響** ..... 柏木厚典 他  
 GLP-1 の心機能への直接効果／GLP-1 の血管作用／GLP-1 による虚血心筋の保護作用／GLP-1 による心血管リスクへの影響／インクレチンに基づく治療と心血管リスク
- 64 **6. インクレチンの膵外作用：肥満について** ..... 山田祐一郎  
 インクレチンとは／メタボリックシンドローム型 2 型糖尿病への効果
- 69 **7. インクレチンの膵外作用：骨について** ..... 山田千積  
 糖尿病性骨症／骨代謝のメカニズム／GIP の骨への作用／GLP-1 の骨への作用／ヒトにおけるインクレチンの骨代謝への影響
- 78 **8. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)** ..... 原田範雄  
 DPP-4 とは／DPP-4 とインクレチン

### 83 III インクレチンの臨床への応用

- 84 **1. インクレチン・ミメティック：エキセナチド** ..... 荒木栄一 他  
 Exenatide (エキセナチド) / 構造 / 薬理動態 (吸収・代謝・排泄) / 2 型糖尿病に対する治療効果 / 血管合併症とエキセナチド / Exenatide LAR (Exenatide long-acting release) / 副作用
- 94 **2. インクレチン・ミメティック：リラグルチド** ..... 加来浩平  
 製剤学的特性および薬理作用 / 臨床効果
- 99 **3. インクレチン・エンハンサー：ビルダグリプチン** ..... 岩本安彦  
 インクレチン・エンハンサー / ビルダグリプチンの作用 / ビルダグリプチンのヒトにおける薬物動態と薬力学的効果 / 海外におけるビルダグリプチンの臨床試験成績 / 日本で行われた臨床試験成績 / ビルダグリプチンの臨床試験における安全性と忍容性
- 108 **4. インクレチン・エンハンサー：シタグリプチン** ..... 谷澤幸生 他  
 薬理作用 / 臨床成績 (ヒトにおける薬理作用を中心に) / 安全性

### 117 IV インクレチン関連薬剤の糖尿病治療における展望

- 118 **1. 1 型糖尿病治療への可能性** ..... 難波光義 他  
 注目を浴びるインクレチン治療 / 1 型糖尿病モデル動物における知見 / ヒト 1 型糖尿病における GLP-1 受容体作動薬の臨床効果
- 125 **2. インクレチンと膵島移植：膵島移植におけるインクレチンの有用性** ..... 稲垣暢也 他  
 膵島移植の現状と問題点 / 膵島移植におけるインクレチンの可能性 / 膵島移植におけるインクレチン関連薬の有用性
- 133 **3. 2 型糖尿病治療におけるインクレチン関連薬剤の位置づけ** ..... 門脇 孝 他  
 2 型糖尿病の自然史 / 現在の糖尿病治療薬 / インクレチン関連薬剤 / GLP-1 受容体作動薬 (インクレチン・ミメティック) / DPP-4 阻害薬 / DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬の比較