



# インクレチンの歴史と概念

表 孝徳<sup>1)</sup>, 清野 裕<sup>2)</sup>

1) 関西電力病院 糖尿病・栄養・内分泌内科

2) 関西電力病院 病院長

糖尿病とは、インスリン作用の不足により生じる、慢性の高血糖を主徴とする代謝症候群である。インスリン作用の不足とは、すなわち、膵β細胞からのインスリン分泌障害と、末梢組織（肝臓・筋・脂肪）におけるインスリン抵抗性の増大を意味する。

糖尿病患者の大多数を占める2型糖尿病では、インスリン分泌障害とインスリン抵抗性増大という2つの障害が種々の程度に存在しており、糖尿病治療の目的はこの2つの障害の改善としてきた。現在、この2つの障害を改善するための選択肢は増えてはきたものの、年々増加する糖尿病患者に対して長期にわたる安全で効果的な血糖管理を行うことは容易ではなく、とくにインスリン分泌障害の改善は依然として大きな難題である。

近年、2型糖尿病のインスリン分泌障害に対する新たな治療戦略として、「インクレチン」と呼ばれる消化管ホルモンが脚光を浴びている。「インクレチン」とは、食事摂取に伴い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り、これまでに glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) と glucagon-like peptide-1 (GLP-1) の2つのホルモンが、「インクレチン」として機能することが確認されている。

最近の知見の蓄積により、欧米諸国ではGLP-1シグナルの増強による糖尿病治療が臨床応用され、良好な成績が数々報告されてきている。わが国においても、インクレチン関連薬であるDPP-4阻害薬がすでに承認され、実臨床において使用する日がいよいよ近づいてきた。とくに、日本での臨床試験結果やアジア諸国での使用成績から、初期インスリン分泌障害を主徴とするアジア型糖尿病においてより効果的である可能性が報告されている点で、さらなる注目を浴びている。

インクレチン関連薬についての詳細は次章以降を参照して戴き、本章では、「インクレチン」の概念と全体像、今日に至るまでの歴史的経過、「インクレチン」研究の成果と今後の展望を述べる。読者の皆様の、今後の日々の臨床、医学研究に役立てていただければ幸いである。

## インクレチンとは？

膵β細胞から分泌されるインスリンは、血糖を降下させる唯一のホルモンとして、糖代謝の恒常性に重要な役割を有している。膵β細胞は、GLUT2糖輸送担体、グ

ルコキナーゼなどグルコース濃度に応じて代謝を活性化する機構、さらには活性化された代謝によって産生されたATPの濃度を感知して作動するカリウムチャンネルなどの機構を有しており、主としてグルコースがインスリン分泌を調節している。膵β細胞は、これ以外にも種々のホルモンやグルコース以外の栄養素、神経などによっても調節され、糖代謝の恒常性を維持するのに効率よく



図1 栄養素とインスリン分泌機構

GIPは上部小腸に存在するK細胞から、GLP-1は下部小腸に存在するL細胞から分泌される。食物を摂取したという情報が、インクレチンの分泌を介して速やかに膵β細胞へと伝達され、インスリン分泌を刺激する。

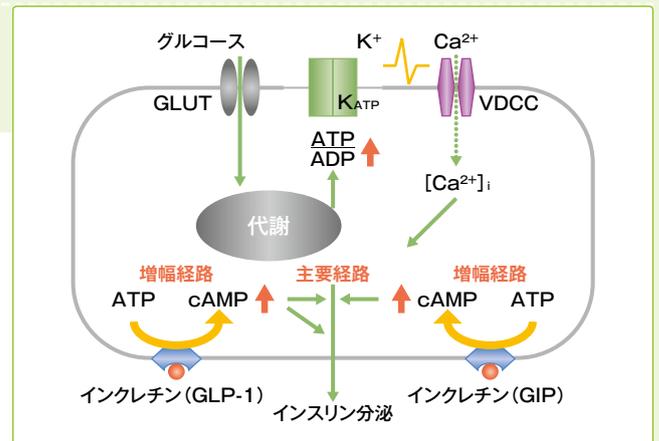


図2 グルコースとインクレチンによるインスリン分泌の連関

膵β細胞はGLUT2糖輸送担体、グルコキナーゼなどグルコース濃度に応じて糖代謝を活性化し、産生されたATPの濃度を感知して作動するカリウムチャンネルの閉鎖、細胞内カルシウム濃度の上昇などの機構をインスリン分泌の主要経路とし、インクレチンによる分泌機構を増幅経路としている。

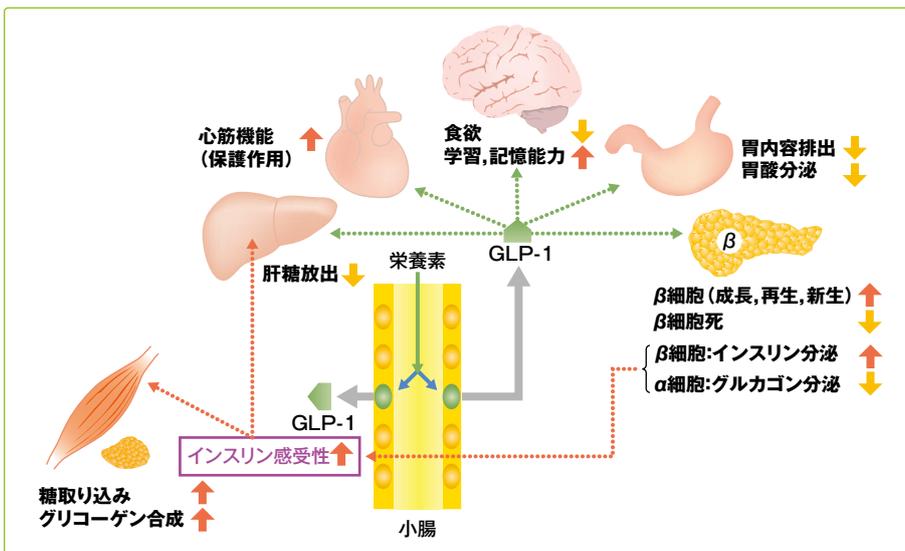


図3 GLP-1の多彩な薬理作用(文献48改変)

インスリンを分泌している。

「インクレチン」とは、食事摂取に伴い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 (INCRETIN = INtestine seCRETion Insulinの略語で、1932年に命名<sup>3)</sup>、これまでにglucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)とglucagon-like peptide-1 (GLP-1)の2つのホルモンが「インクレチン」として機能することが確認されている。これらはいずれもグルカゴン/セクレチンファミリーに属し、お互いに類似したアミノ酸配列を有するホルモンで、GIPは上部小腸に存在するK細胞から、GLP-1は下部小腸に存在するL細胞から分泌される(図1・図2)。食物を摂取したという情報がインクレチンの分泌を介して速やかに膵

β細胞へと伝達され、インスリン分泌を刺激し、食後の血糖上昇を抑え、血糖をより一定に保っている。GIPとGLP-1は、血中ブドウ糖濃度が高い場合にはインスリン分泌を促進するが、血中ブドウ糖濃度が低い場合にはインスリン分泌を促進しない。すなわち、低血糖のリスクが低く、安全に食後高血糖を是正することが可能である。

また、膵β細胞からインスリン分泌を促進する「インクレチン」作用以外に、GIPについては栄養素を脂肪細胞に蓄積する作用や、骨芽細胞の機能を高めて骨へカルシウムを蓄積する作用など、GLP-1については膵α細胞のグルカゴン分泌抑制作用、中枢神経系での食欲抑制作用、胃排泄遅延作用、心保護作用などが明らかにされている(図3)。また、齧歯類において、GIPとGLP-1により膵