

インクレチンの本態とその後の進歩

インクレチンは不老長寿の薬になりうるか？

(はじめに)

従来、ホルモンは、特定の内分泌臓器からしか分泌されないものと考えられていました。ところが、1960年に日本、ついでアメリカ、フランスで内分泌臓器からしか分泌されないと常識的に考えられていたホルモンが、中枢神経細胞からでも分泌されている事が発見され、神経ホルモンと名付けられました。

これを契機として消化管にも神経系と関連したホルモンが存在するのではないか探求され、数種のホルモンが発見されました。その一つがインクレチンです。

インクレチンは食事摂取に伴い膵の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ことであり、その代表的なものとしてGIPとGLP-1の2種類のホルモンが判っています。

(GIP)

このうち、GIPは節約遺伝子に関連しているともいわれ、小腸上部のK細胞から分泌され、膵臓に働いてインスリンを放出してして血糖を下げますが、食事で得た糖を骨格筋で有効に利用し、余分の糖を脂肪細胞に蓄積し(肥満になる)、骨にカルシウムを蓄積し、骨粗しょう症予防になっています。ところが、脂肪蓄積による肥満作用が強いのでインスリン抵抗性が強くなるため、現在では糖尿病治療薬としては用いられていません。

(GLP-1)

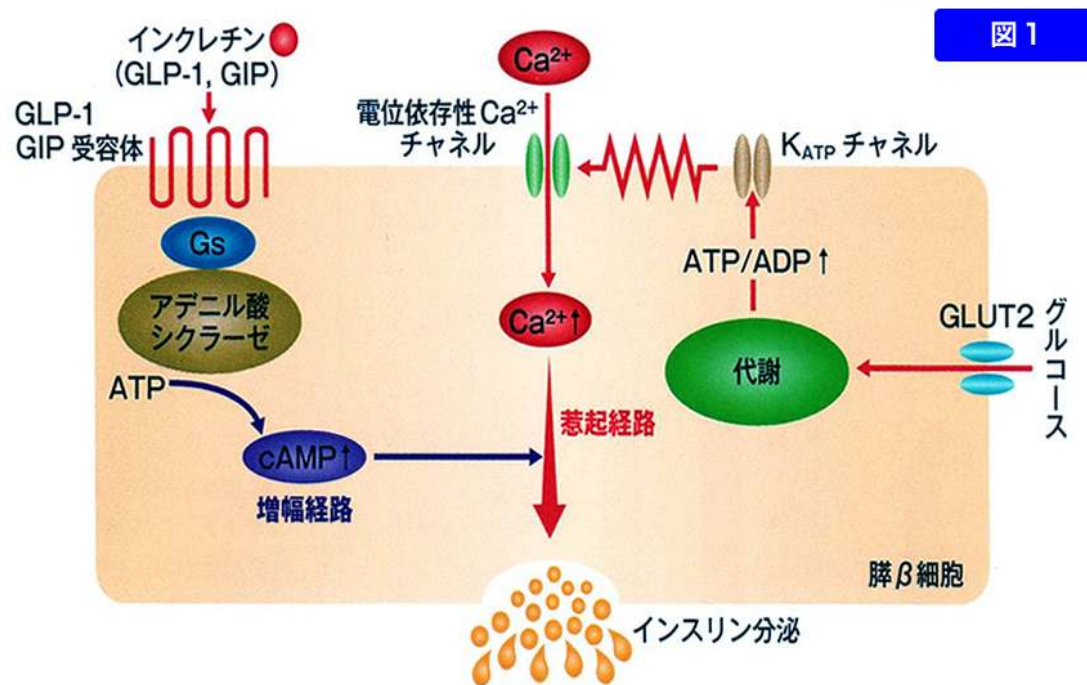
一方、GLP-1はわが国で使用されてから3年になりますが、いまや糖尿病治療薬の中心的薬剤になりつつあります。その作用は以下のとおりです。

- (1) 膵臓のβ細胞での増幅経路としてのインスリン分泌作用
- (2) 膵臓のα細胞のグルカゴン抑制作用
- (3) 膵臓β細胞の保護作用
- (4) その他の膵外作用

これによって糖尿病治療やその合併症を予防します。更に最近その膵外作用によって、全身の色々な臓器の保護作用が見出されています。

(1) GLP-1のインスリン分泌作用

GLP-1は小腸下部のL細胞から食事刺激によって分泌され、29個のアミノ酸よりなるペプチドで、小腸下部のL細胞→腸間膜静脈→門脈→肝臓→心臓→全身→膵臓→β細胞に到達します。この長い道りを通っている間に、全身の血管内皮や組織に存在しているDPP-4という酵素(分子量11万、アミノ酸766)、によってわずか2分間で、その95%はその活性が失われ、わずか5%程度だけが膵臓のβ細胞に到達して、β細胞のGLP-1受容体に結合して増幅経路として血糖の高い時のみインスリンを出して血糖を下げます。血糖の低い時はインスリン分泌作用が無いので低血糖にはなりません。(インスリン分泌作用) (図1)



(2) GLP-1のグルカゴン抑制作用

また、膵臓に到達したGLP-1はα細胞から分泌されるグルカゴンという血糖を上げるホルモンの分泌を抑えて血糖の上昇を抑制します。(グルカゴン抑制作用)

(3) GLP-1の膵臓保護作用

糖尿病が長く持続しますと膵臓のβ細胞の数が減少し、細胞の働きが悪くなってインスリンが分泌されなくなってきましたが、GLP-1は膵臓の細胞を守り、細胞の数を増やしてインスリンの分泌を回復させる効果も期待されています。(β細胞保護増殖作用)

以上の（１）～（３）の作用は膵β細胞に対する直接効果です。

（GLP-1の生理作用） 1の生理作用）

食事により下部腸管のL細胞から分泌されたGLP-1は全身の血管や臓器に存在しているDPP-4という酵素によって2分間でその90～95%が破壊され、膵臓に到達しうるのはその内のわずか5～8%に過ぎません。（図2）（図3）

図2

DPP-4によるGLP-1の不活性化

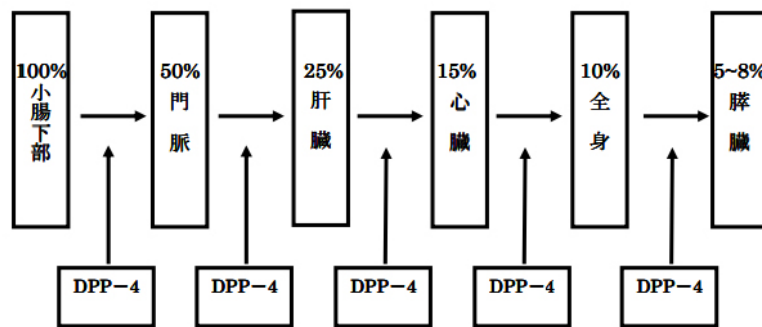
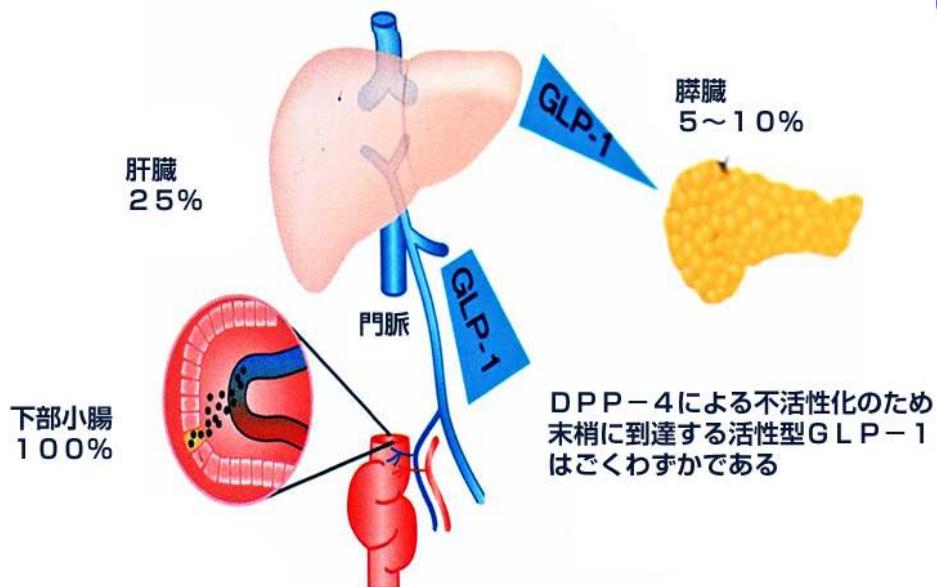


図3



このようにして膵臓のβ細胞にやっと到達したGLP-1はβ細胞のGLP-1受容体に結合して、増幅経路としてインスリンの分泌を増加させます。

この増幅経路は血糖が高くて、惹起経路が働いているときだけしか作用しません。

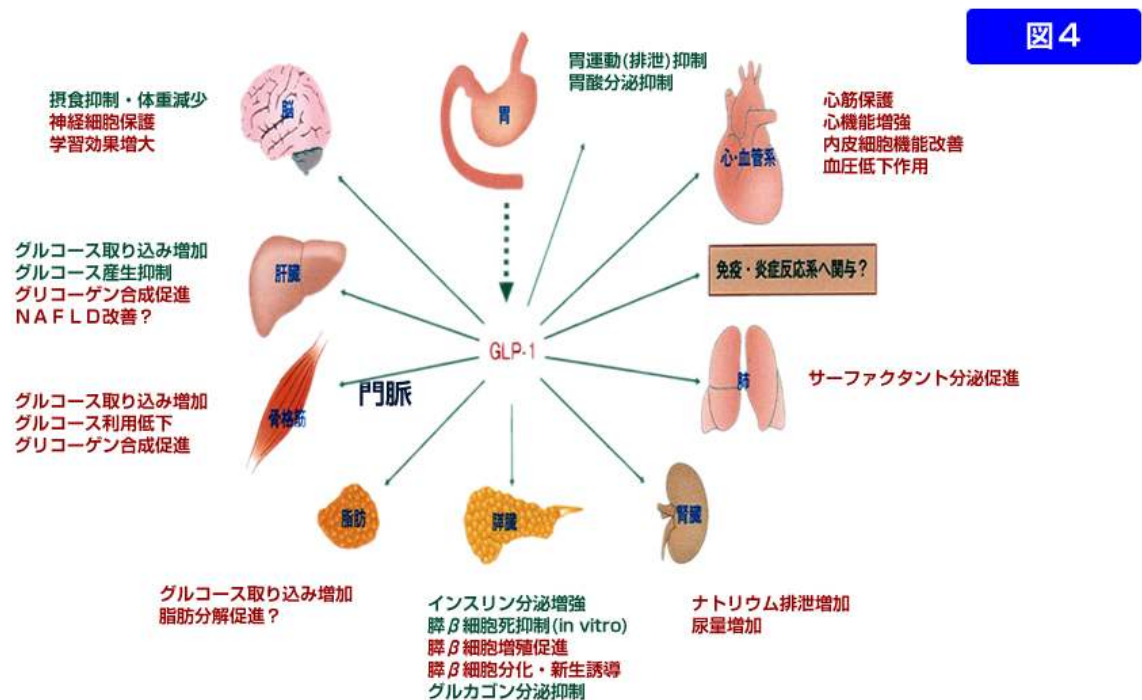
それ故、血糖が低く惹起経路が働いていない時にはGLP-1は作用しないので、GLP-1による低血糖は起こりません。

(DPP-4阻害剤)

GLP-1の構造を破壊して、そのインスリン分泌の働きを消滅させる酵素であるDPP-4を活動させないようにする内服薬がDPP-4阻害剤です。一方、DPP-4によって破壊されにくいようにその構造式をかえたものがGLP-1誘導体といわれる注射薬です。現在われわれがインクレチンとして糖尿病治療に使っているのは、内服のDPP-4阻害剤と注射剤のGLP-1誘導体薬です。

(GLP-1の膵外作用)

下部腸管から分泌されたGLP-1のうち、90～95%が膵臓に到達するまでに破壊され、わずか5～8%しか膵β細胞でインスリン分泌にかかわっていないのは、生体にとって非常に不合理です。ところが、GLP-1を使用して糖尿病の治療をしている内に、GLP-1の色々な生体(人体)にとって有益な現象が発見されています。(図4)



- 1) GLP-1 の AGE 抑制作用（糖化現象抑制作用）——糖尿病患者にインクレチン製剤を使用しますと、稀に HbA1c が 3～4 といったインスリン注射でも下がらないぐらいに HbA1c が下がることがあります。
血糖の降下率よりも HbA1c の降下率の方が強い傾向にあります。
このことは HbA1c は赤血球の糖化現象であり、全身の細胞組織の糖化現象抑制効果、即ち、全身の動脈硬化抑制効果であり、若返り効果があるといえます。
- 2) 心血管系——心筋細胞および全ての血管内皮細胞には GLP-1 受容体が確認されています。心臓では血管抵抗性を減少し、心拍出量を増加し、心筋機能を改善し、左室駆出率や心機能を改善し、心筋梗塞の梗塞面積を減少させるので、2 型糖尿病の大血管障害を減少させる薬剤といわれています。また、血圧を下げ、脂質代謝にも良好な結果が報告されています。
- 3) 腎臓——GLP-1 は腎臓で Na の排泄増加と利尿作用があり、腎組織を改善して血圧の低下、蛋白尿の減少等糖尿病性腎症の進展を抑制しうる可能性が示唆されています。
- 4) 中枢神経——GLP-1 は視床下部の食欲中枢に働いて食欲を落とし、脳の記憶力を司る海馬の神経細胞のアポトーシス（死滅）を抑制し、知能の中枢である前頭葉の神経伝達の活動性を促進します。またアルツハイマー病の脳に蓄積するアミロイドβ 蛋白の沈着を抑え、学習能力を向上させるといわれています。これらの腸外作用は腸から分泌された GLP-1 が腸管や門脈壁の迷走神経を介して作用しているものと想像されます。
- 5) 消化器系——食後の胃排泄の遅延がみられ、胃酸分泌や膵臓の消化酵素の分泌を抑制し、食欲を落とし肥満を防いで、食後の血糖の上昇を抑制します。
また肝臓ではグリコーゲン蓄積を促進し、肝細胞の脂肪を低下させて脂肪肝を抑制します。
- 6) 骨格筋・脂肪——GLP-1 は筋肉のグリコーゲン合成、脂肪細胞での糖代謝の促進、肝の糖新生の抑制、脂肪、筋組織での糖取り込みの促進など、血糖低下に働く多くの生理作用をもっています。

最近これらの腸外作用が、DPP-4 によって破壊され、従来、不活性型と考えられ、作用を有しない物とされてきた、破壊された GLP-1 も生理活性を持っているのではないとも言われています。

そのほか全身の組織、臓器にとって細胞保護的な作用があり、将来不老長寿の薬と言われるにまでに開発の可能性を秘めています。