

インクレチンの膵外作用

POINT

- ▶ インクレチンには膵外作用がある。
- ▶ 主に、GLP-1 は中枢神経系や心血管系に作用し、GIP は脂肪組織や骨に作用する。
- ▶ 培養細胞や動物モデルでの検討が主ではあるが、ヒトでも GLP-1 受容体作動薬の投与などによる食欲抑制作用や心血管保護作用が明らかにされてきている。

- インクレチンである GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide) と GLP-1 (glucagon-like peptide-1) は消化管ホルモンで、食事由来の刺激により分泌される。
- これらのインクレチンが、膵β細胞に存在するそれぞれの受容体に作用してインスリン分泌作用や膵臓保護作用があることが知られてきたが、近年、膵臓以外の組織においても GIP や GLP-1 の受容体が存在し、受容体以降のシグナル伝達などを経てさまざまな作用を示すことが報告されつつある。
- 各組織における発現パターンは GIP 受容体と GLP-1 受容体では異なっており、これが GIP と GLP-1 の生体での活性の違いにつながっている (1)。

● GLP-1の膵外作用

中枢神経系への作用

- GLP-1 は脳でも産生され、その神経細胞体が延髄弧束核に分布していることが明らかにされており、腸管由来の GLP-1 の作用以外にも、脳内で産生された GLP-1 が神経線維を介して直接脳内のさまざまな部位での GLP-1 受容体に作用していると考えられている。
- ヒトでは、GLP-1 受容体は視床下部の傍室核や腹側内側、海馬、視床、尾状核、被殻、淡蒼球、そして神経下垂体に存在するとされている。
- 中枢性や末梢性の GLP-1 受容体作動薬の投与は、空腹感の抑制や食欲抑制作用による食事量の減少や体重減少をもたらす。ヒトでの末梢性の GLP-1 受容体作動薬の投与は、健康人でも糖尿病患者でも同様な効果をもたらす (2)¹⁾。
- 末梢で投与された GLP-1 が脳内で効果を発揮することについては、GLP-1 が血液脳関門を通過するためと考えられる。

Key words

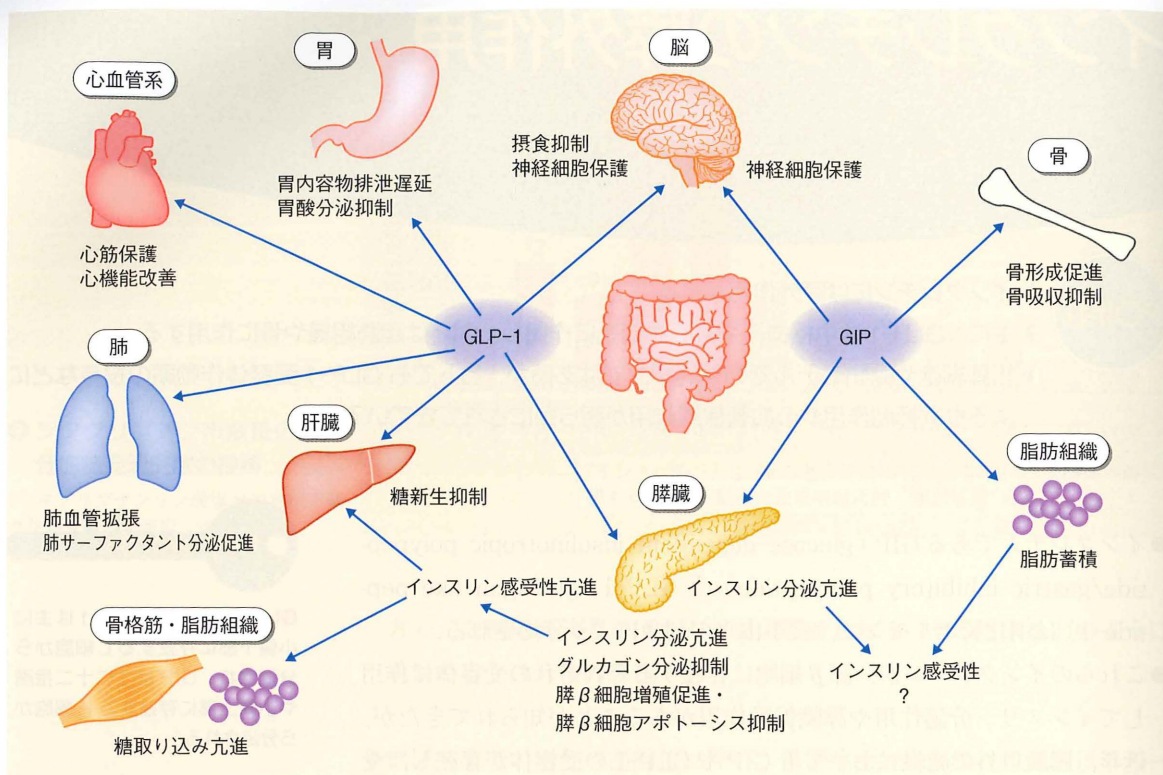
GLP-1, GIP ▶ GLP-1 は主に小腸下部に存在する L 細胞から分泌され、GIP は主に十二指腸や小腸上部に存在する K 細胞から分泌される。

MEMO

弧束核

延髄背側に存在し、迷走神経や舌咽神経の求心路の終点となる。消化管運動による刺激や、味覚や痛覚などの情報がこれらの神経路を経由して弧束核に集められて統合され、延髄網様体に情報が伝えられる。

弧束核の尾側部においてプレプログルカゴン遺伝子が発現しており、消化管 L 細胞と同様のプロセッシングにより GLP-1 が産生される。



① インクレチンのさまざまな膵外作用

(Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology 2007; 132: 2131-57 より)

MEMO

中枢の摂食調節のメカニズム

視床下部外側野に食欲を促進する空腹中枢があり、腹内側核には食欲を抑制する満腹中枢がある。内臓から送られてくる情報と、大脳辺縁系からの認知や情動に関する情報が、これらの中核で相互に関係しながらより高次の連合野で空腹感や満腹感が形成される。

GLP-1 受容体は視床下部腹内側核にも存在することから、直接満腹中枢に働くことで摂食を制御している可能性が推測される。

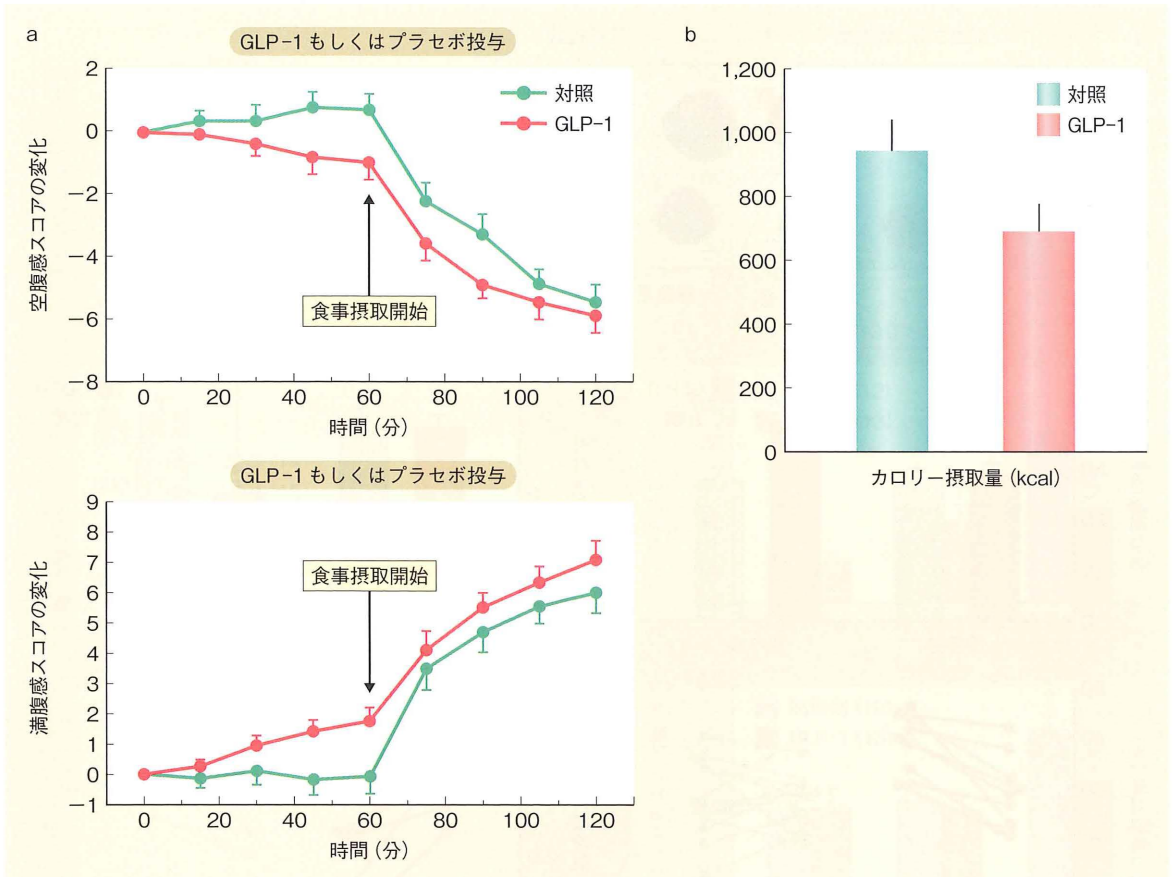
- GLP-1 受容体欠損マウスでは、学習行動の低下が認められ、海馬での *Glp1r* 遺伝子の導入により改善した。
- GLP-1 受容体欠損マウスでは、カイニン酸投与によるてんかんの誘導や海馬での神経変性を起こしやすく、GLP-1 受容体作動薬の投与により、これらの部位での神経細胞のアポトーシスが抑制された。

食欲抑制作用

- GLP-1 の食欲抑制作用には、前述のように中枢性もしくは末梢性に GLP-1 が脳内受容体に対して作用するほかにも、胃にも GLP-1 受容体が存在することや、GLP-1 投与による胃内容物排泄遅延による空腹感の抑制作用や胃酸分泌の抑制作用などを認めることから、胃受容体を介した直接作用も考えられる。
- また、GLP-1 が迷走神経求心路を刺激することで脳に伝わり、迷走神経遠心路への反射機構により胃の膨張作用が持続すること也被考されている (③)。実際、ラットにおいて迷走神経の遮断により、内因性 GLP-1 依存性と考えられる食後の胃排泄運動遅延作用が消失している。

心血管系への作用

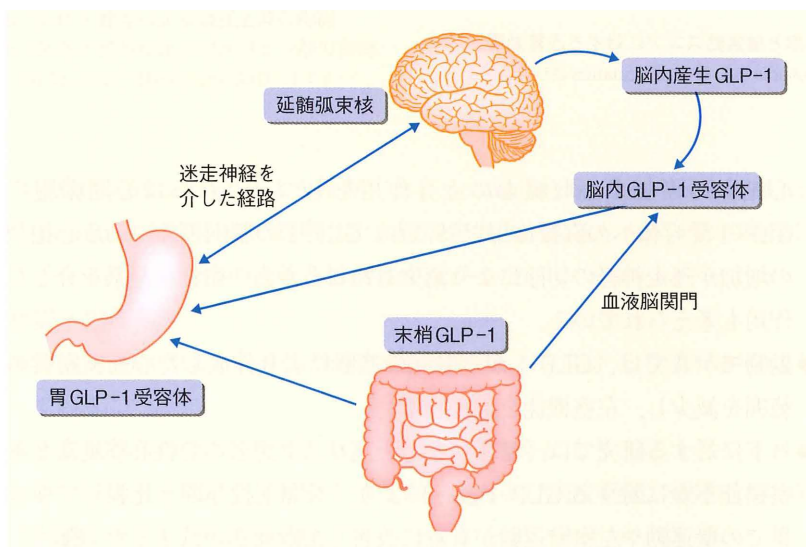
- ラットやマウス、ヒトの心筋細胞に GLP-1 受容体が存在し、GLP-1 は



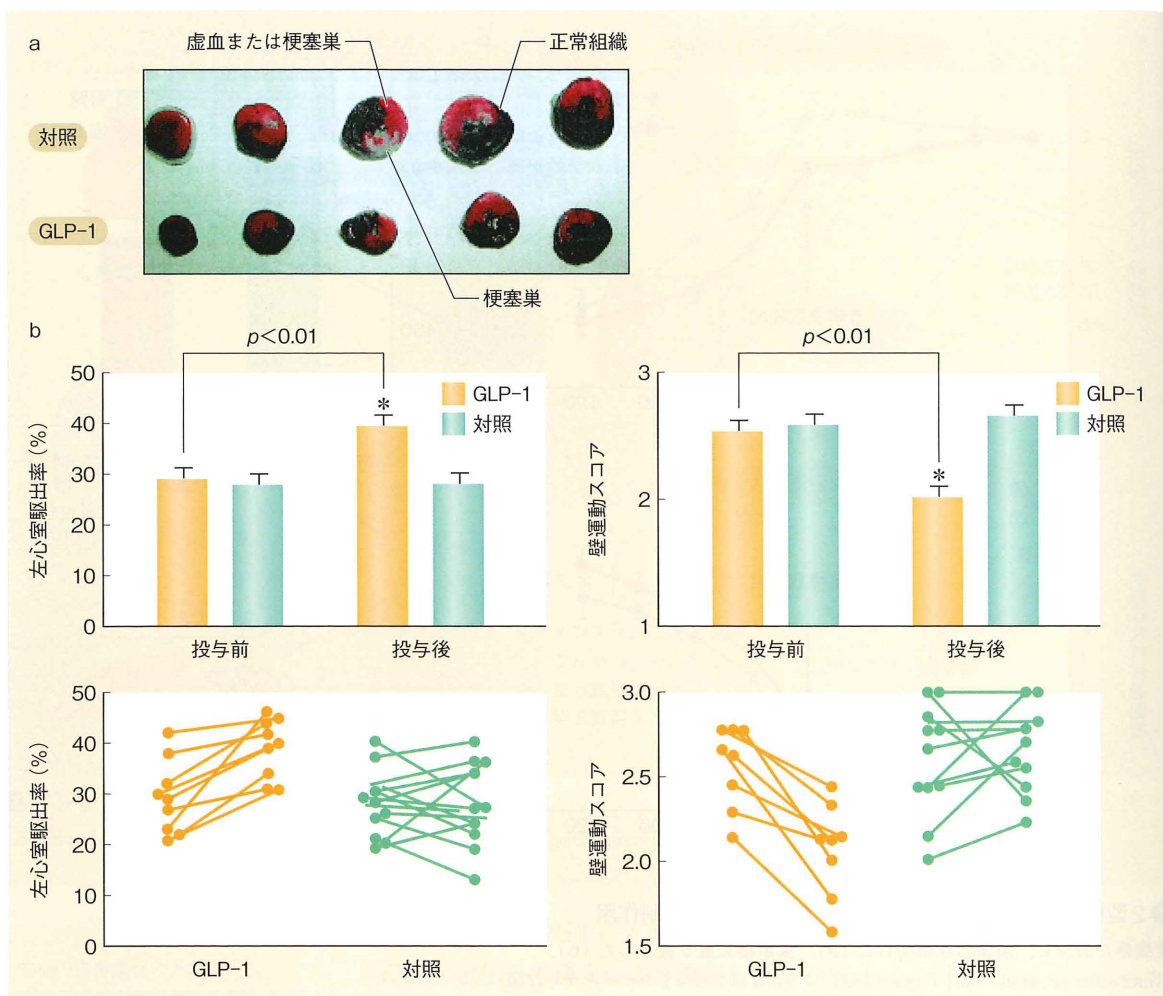
2 2型糖尿病患者へのGLP-1の投与による食欲抑制作用

空腹感が減少し、満腹感が増加した (a)。食事摂取量が減少した (b)。

(Gutzwiller JP, et al. Am J Physiol 1999¹⁾ より。b は Table.1 のデータから作図)



3 GLP-1 の中枢神経系および胃への作用



④ 心血管系障害に対するGLP-1の効果

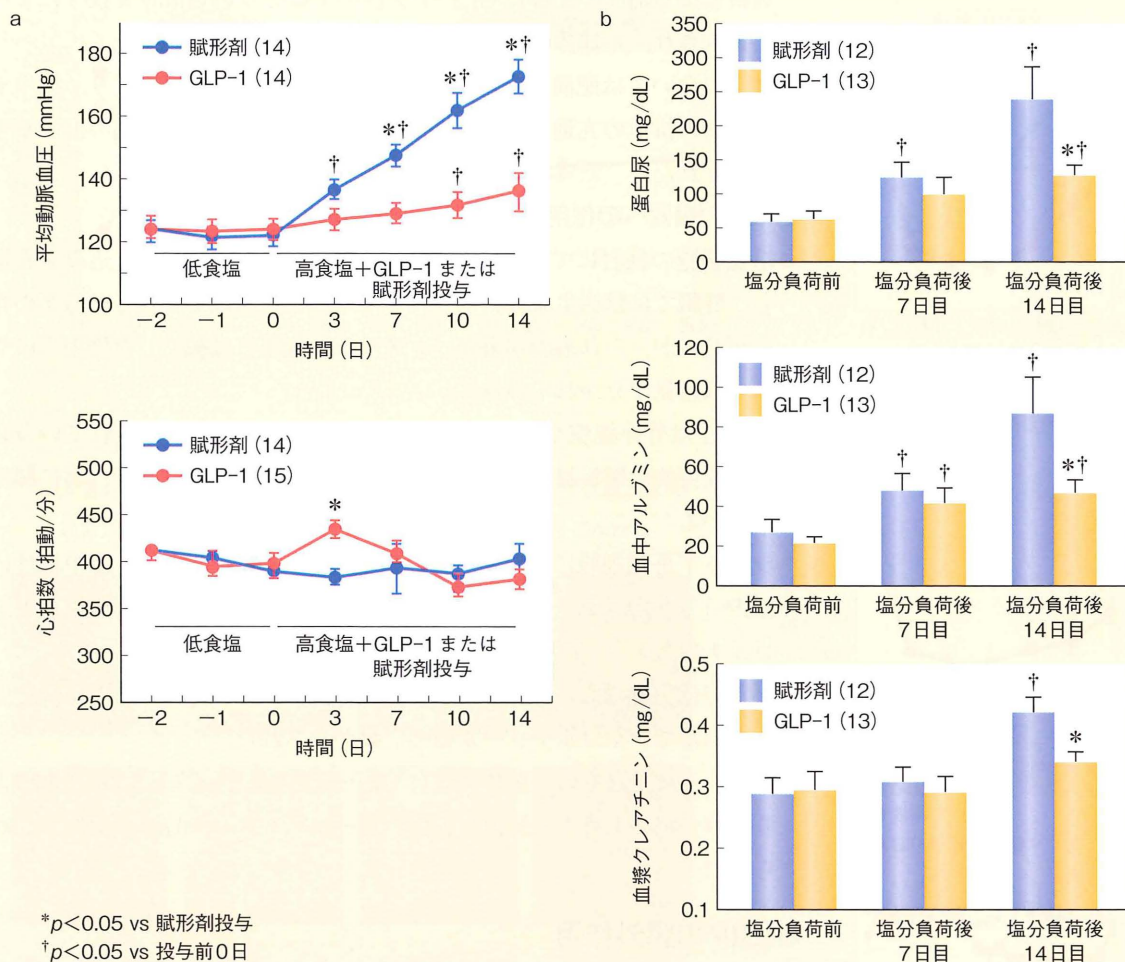
a: ラット心筋梗塞巣に対する改善効果。

b: 急性心筋梗塞患者における左心室駆出率と壁運動スコアに対する改善効果。

(a: Bose AK, et al. Diabetes 2005²⁾/b: Nikolaidis LA, et al. Circulation 2004³⁾より)

心拍数の増加や心収縮力の上昇作用をもつ。これらは心筋細胞のGLP-1受容体への直接作用以外にも、GLP-1の脳内投与による心拍数の増加が迷走神経の切除により消失したことから、中枢神経系を介した作用も考えられている。

- 動物モデルでは、GLP-1が冠動脈の遮断により作成した心筋梗塞巣の範囲を減少し、左室機能を改善した²⁾。
- ヒトに対する研究では、糖尿病などの高リスク患者の急性心筋梗塞と左室機能不全に対するGLP-1投与により、対照薬投与群と比較して梗塞巣での壁運動や左室壁運動が有意に改善し、致死率が低下した(④)^{2,3)}。
- GLP-1受容体は血管内皮にも存在し、冠動脈疾患を併発した2型糖尿



5 高食塩負荷腎障害ラットに対するGLP-1の効果

a: GLP-1 投与による血圧上昇の抑制。

b: GLP-1 投与によるアルブミン尿の抑制。

(Yu M, et al. J Hypertens 2003⁴⁾より)

病患者に対して GLP-1 を投与すると postischemic flow-mediated vasodilation (FMD) で観察した血管内皮機能が改善したが、この効果はインスリン感受性の変化とは関係がなかった。

腎臓への作用

- 腎臓においては、糸球体や近位尿細管において GLP-1 受容体が発現している。
- 高食塩負荷のラットに対して、GLP-1 の投与により血圧上昇やアルブミン尿排泄を抑制し、尿ナトリウム排泄および内皮機能が改善して心腎保護作用をもたらした (5)⁴⁾。
- 2 型糖尿病モデルマウスである *db/db* マウスを使用した検討でも、塩分

MEMO

わが国でも最近、リラグルチドを用いた 2 型糖尿病患者への血管内皮機能の改善効果を、FMD によって評価した介入研究が開始されたところである。

負荷による血圧の上昇は GLP-1 受容体作動薬の exendin-4 投与によって抑制され、糸球体の線維化などの組織変化は改善した。

- ヒトにおいては肥満者を対象に 3 時間の GLP-1 の投与により、尿中ナトリウム排泄の亢進や尿中 H^+ 排泄の抑制、糸球体過剰濾過の抑制がもたらされた。

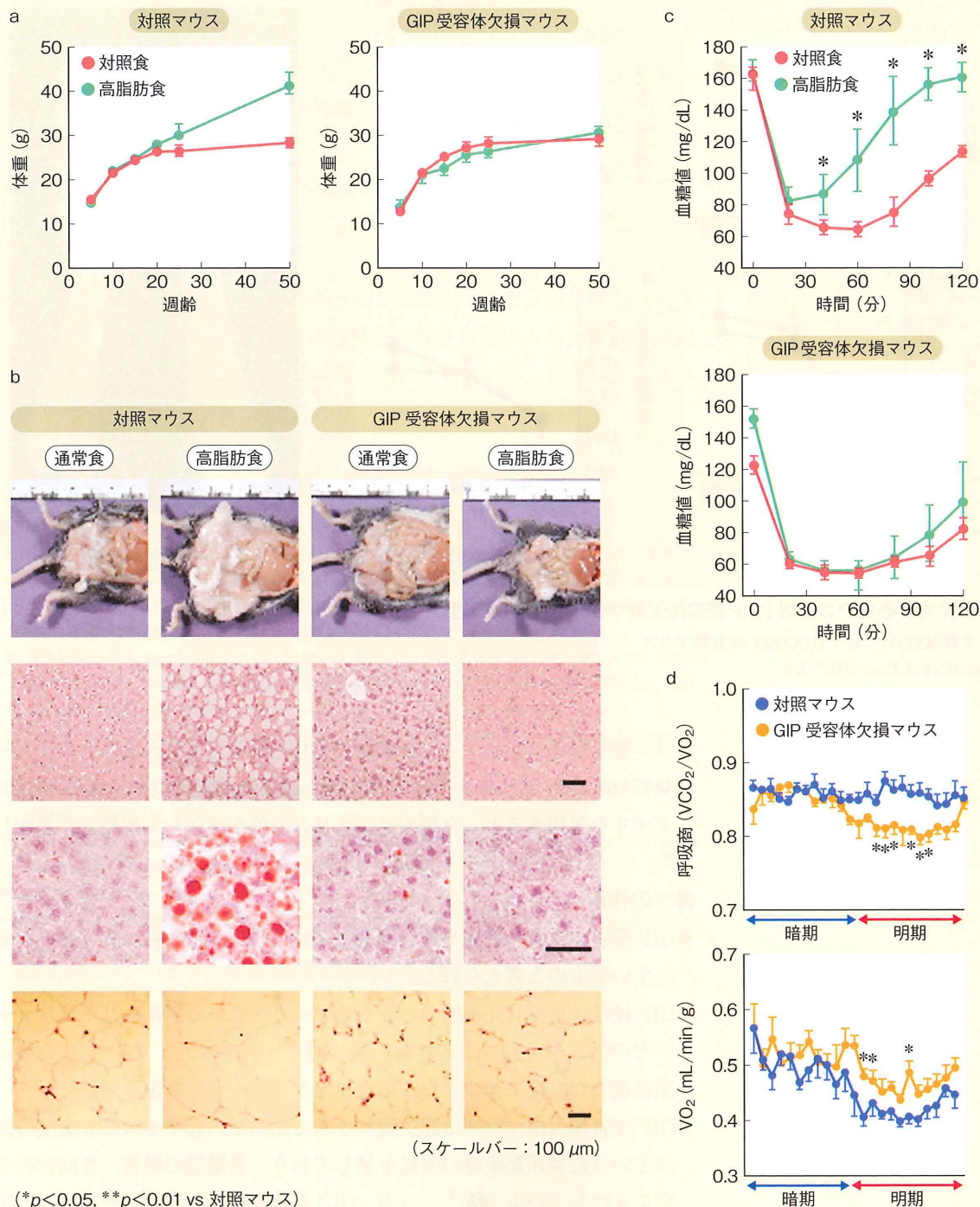
その他の臓器への作用

- 培養細胞の検討にて、GLP-1 が脂肪細胞や筋肉での糖取り込みを亢進し、肝臓では糖産生を抑制させてグリコーゲン合成を亢進させるとの報告があるが、これらの効果がインスリンの作用とは独立した作用かについては意見が分かれている。
- GLP-1 は骨芽細胞や破骨細胞に対しての直接作用は認められていないが、間接的に甲状腺から産生されるカルシトニン依存的に骨代謝に関係している。
- ラット下垂体細胞に GLP-1 受容体が存在しており、ラットで中枢性に GLP-1 を投与すると、血漿中の甲状腺刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、コルチコステロン、バソプレッシンのレベルが上昇した。
- ヒトでは、健常人に GLP-1 を短期間投与すると一過性に血中副腎皮質刺激ホルモンやコルチゾール値の上昇がみられた。
- ラット、ヒトともに、肺や気管に GLP-1 受容体が存在し、GLP-1 により粘液分泌の上昇や、肺血管拡張、サーファクタント分泌の促進が認められた。

● GIP の腭外作用

脂肪組織への作用

- 脂肪細胞に GIP 受容体が存在し、高カロリー食や 2 型糖尿病での脂肪代謝の不均衡や脂肪蓄積に、GIP 受容体シグナルが影響していることが考えられている。
- 遺伝性肥満マウスである *ob/ob* マウスや高脂肪食負荷は肥満をもたらすが、GIP 受容体のアンタゴニストの投与や GIP 受容体欠損マウスにより、呼吸商の減少や酸素消費量の増加によるエネルギー消費の増加により、脂肪蓄積の改善効果や体重減少や組織中性脂肪含量の低下、そして耐糖能異常の改善効果が認められた (6)⁵⁾。
- GLP-1 受容体欠損マウスでは、褐色脂肪細胞での uncoupling protein-1 レベルの増加や、白色脂肪細胞での β -3 adrenergic receptor レベルの減少を認め、加齢に伴う脂質代謝の低下が抑制され、アディポネクチンのレベルが上昇した。
- 本来 GIP は、膵 β 細胞ではインスリン分泌を促すことで耐糖能を改善させることが期待できるが、脂肪組織においては脂肪蓄積によるインス



6 脂肪組織に対するGIPの効果 (GIP 受容体欠損マウスを用いた検討)

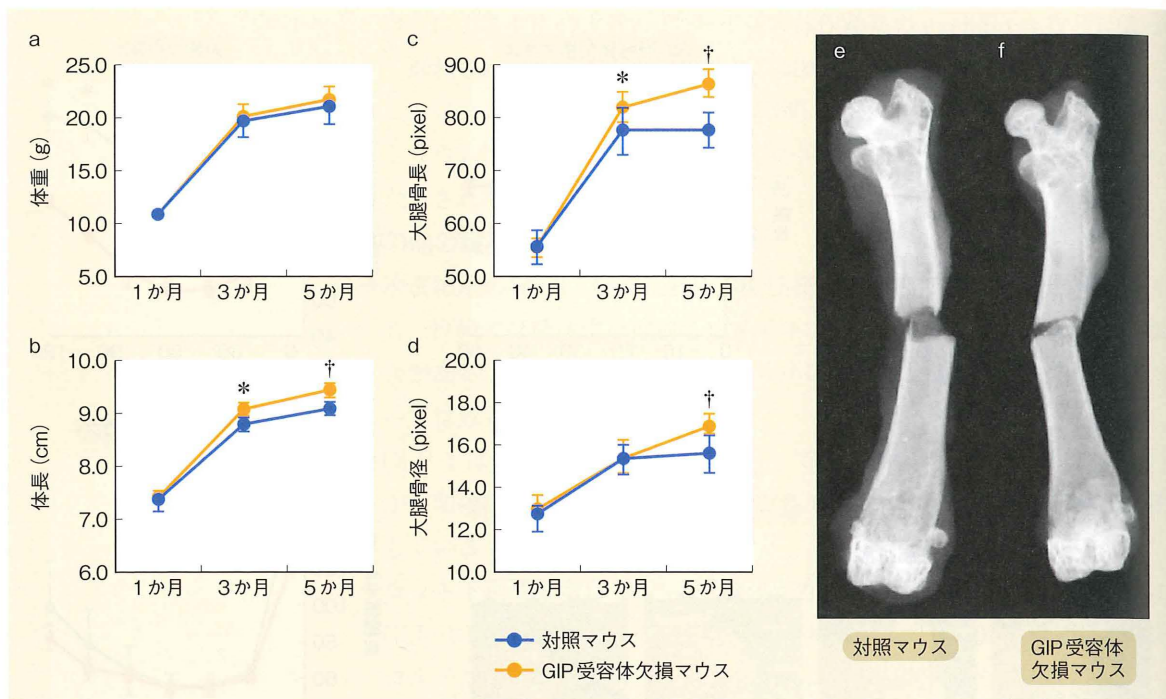
a: 体重上昇への効果。高脂肪食による体重上昇を抑制。

b: 脂肪蓄積の病理学的検討。高脂肪食による脂肪蓄積を抑制。

c: インスリン負荷試験。高脂肪食による耐糖能異常を改善。

d: 高脂肪食負荷。呼吸商の減少と酸素消費量の増加を認める。

(Miyawaki K, et al. Nat Med 2002⁵⁾より改変)



⑦ 骨に対するGIPの効果 (GIP受容体欠損マウスを用いた検討)

* $p < 0.00001$, † $p < 0.00009$ vs 対照マウス
(Xie D, et al. Bone 2005⁶⁾より)

リン感受性の低下により、耐糖能を悪化させる可能性があるという、一見相反する作用となっている。実際、通常食で野生型マウスのGIPシグナルを欠損すると、食後のインスリン分泌が減弱して耐糖能が悪化した。

骨への作用

- GIP受容体は骨芽細胞や破骨細胞に認められることから、骨代謝に関係しているものと考えられる。
- GIP投与は培養骨芽細胞にて骨形成マーカーであるアルカリホスファターゼの活性やI型コラーゲンの発現量を上昇させた。またGIP投与は閉経後骨粗鬆症モデルとなる卵巣摘出ラットの骨密度を増加させた。
- GIP受容体欠損マウスは野生型マウスと比べて、骨サイズと骨密度の減少といった骨粗鬆症様の所見を呈しており、骨構造の異常、骨回転の変化をきたしている(⑦)⁶⁾。一方、GIP過剰発現マウスは対照マウスと比較して骨密度および骨塩量が有意に高値であった。
- また、GIP投与により骨吸収マーカーであるピリジノリン濃度の有意な低下を示し、破骨細胞数の減少を認め、骨吸収の抑制作用がみられた。
- 以上の結果から、マウスにおいてGIPは、骨吸収の抑制と骨形成の促進を介して骨量を増加する可能性が示唆された。しかし、ヒトではGIP

の投与による骨回転マーカーの変化は認められなかった。

脳への作用

- GIP 受容体は脳皮質や海馬、嗅覚に存在しており、*in vivo*でのラットに対してやヒト由来の培養海馬前駆細胞に対する GIP の投与により、海馬前駆細胞の増殖を誘導する。
- GIP 受容体欠損マウスでは、海馬歯状回の細胞増殖を抑制した。一方、GIP 受容体過剰発現マウスでは、記憶認識の感覚運動が上昇した。
- 最近になり、インクレチンの膵外作用が動物実験などから発見されてきており、ヒトでも GLP-1 受容体作動薬の投与などによる食欲抑制作用や心臓、腎および血管保護作用が明らかにされている。臨床研究を含めた今後のさらなる検討が期待される。

(関根 理, 柏木厚典)

MEMO

インクレチンが脳細胞や心筋細胞を保護させる機構についてはまだ不明である。低血糖や虚血を改善させることがこれらの細胞に対する保護作用もあることから、現在海外での PET を用いた臨床研究にて、GLP-1 アナログが脳や心臓でのグルコースの取り込みや代謝に対してどのように影響するかについて検討中である。

●文献

- 1) Gutzwiller JP, et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. *Am J Physiol* 1999; 276: R1541-4.
- 2) Bose AK, et al. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005; 54: 146-51.
- 3) Nikolaidis LA, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004; 109: 962-5.
- 4) Yu M, et al. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 2003; 21: 1125-35.
- 5) Miyawaki K, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 2002; 8: 738-42.
- 6) Xie D, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor knockout mice have altered bone turnover. *Bone* 2005; 37: 759-69.

●Further Reading

- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132: 2131-57.
- 本論文では、インクレチンについての総説が記載されている。