

インクレチンと膵 β 細胞保護効果

POINT

- ▶ GIP と GLP-1 は、膵 β 細胞からインスリン分泌を促進させるインクレチンである。
- ▶ GIP と GLP-1 は、共にげっ歯類の報告から膵 β 細胞の増殖と抗アポトーシス作用を有していることが明らかとなった。
- ▶ ヒトについてインクレチンによる膵 β 細胞保護作用は確認されておらず、今後検討していく必要がある。

● インクレチン

- インクレチンは、栄養素の摂取により消化管から分泌されインスリン分泌を促進する消化管ホルモンの総称である。主なインクレチンとして GIP (gastric inhibitory polypeptide/glucose-dependent insulintropic polypeptide) と GLP-1 (glucagon-like peptide-1) がある。
- GIP は、十二指腸および近位小腸を中心に存在する K 細胞から分泌され、一方 GLP-1 は遠位小腸および大腸を中心に存在する L 細胞から分泌される。炭水化物や脂肪が豊富な食事を摂取することで GIP と GLP-1 は分泌され、膵 β 細胞上の GIP 受容体と GLP-1 受容体に結合する。
- GIP 受容体と GLP-1 受容体は G 蛋白質共役型受容体 (G protein-coupled receptor: GPCR) であり、cAMP を上昇させてグルコース依存的にインスリン分泌を促進する。

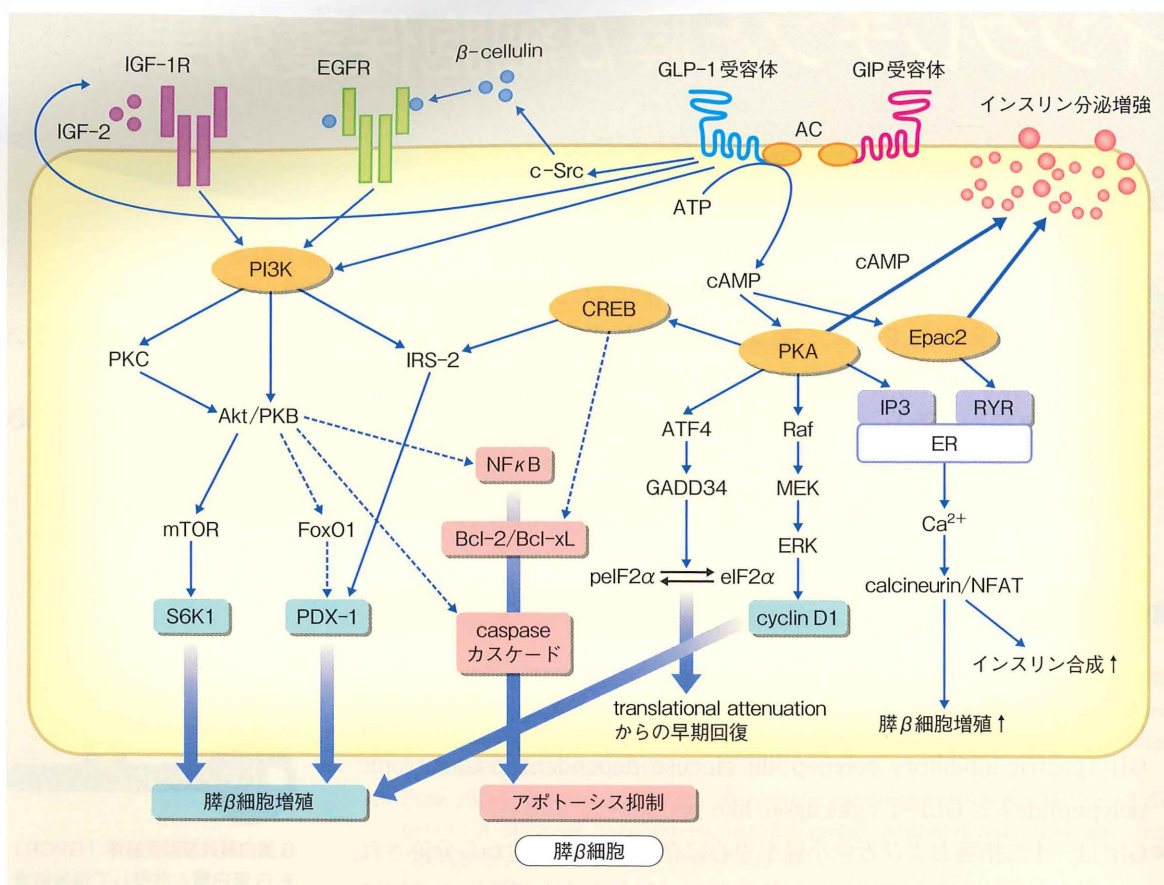
● インクレチンの膵 β 細胞増殖効果①

- GLP-1 は、GLP-1 受容体による cAMP 濃度の上昇を介した PKA の活性化により CREB (cAMP response element binding protein) や IRS-2 (insulin receptor substrates-2)、さらには Akt (PKB) を活性化する^{1,2)}。その結果、膵 β 細胞増殖の抑制的因子である FoxO1 のリン酸化による核外放出によって PDX-1 発現を誘導し³⁾、また mTOR (mammalian target of rapamycin) を活性化して S6K1 を誘導し、膵 β 細胞増殖に作用する⁴⁾。
- GLP-1 受容体シグナルの活性化は、c-Src (cellular-Src) を介して β -cellulin が EGF (epidermal growth factor) 受容体に作用し、PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase)、PKC、Akt を活性化させる。その結

Key words

G 蛋白質共役型受容体 (GPCR)

▶ G 蛋白質と共役して情報伝達する受容体群を G 蛋白質共役型受容体 (GPCR) と呼ぶ。これらの受容体は細胞膜を 7 回繰り返し貫通するという特徴的な共通構造をもっている。GPCR は細胞膜上に存在し、細胞外側にリガンドと結合する部位を有し、細胞内側に G 蛋白質が結合する部位を有している。G 蛋白質は α (約 40 kDa)、 β (約 35 kDa)、 γ (約 7~8 kDa) の 3 つのサブユニットから構成されている。G α には GTP/GDP 結合部位が存在し、ここに GDP が結合しているとき、G 蛋白質は不活性型として 3 つのサブユニットによる三量体構造をとって受容体と結合している。受容体が活性化されると GDP-GTP 交換が生じて α サブユニットが解離するとともに受容体から解離する。 α サブユニットの果たす機能およびアミノ酸配列の相同性によって Gs、Gi、Gq、および G12 の 4 つのファミリーに分類される。



① 膵β細胞におけるインクレチンの膵β細胞増殖と抗アポトーシス作用

報告されている GLP-1 の主な経路を示す。

(Baggio LL, et al. Gastroenterology 2007¹⁾を参考に作成)

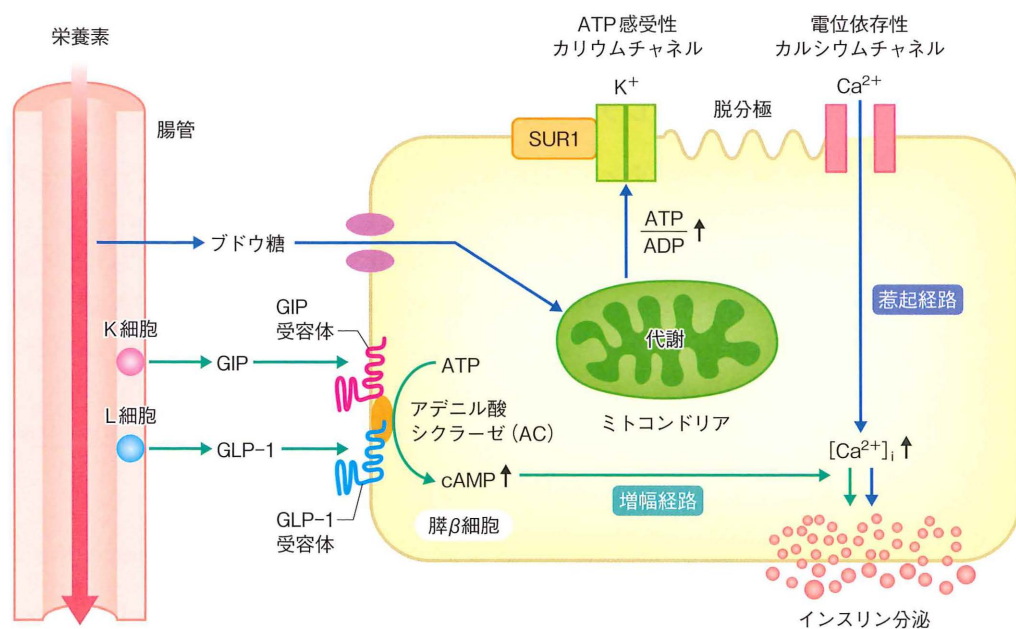
果, FoxO1 の抑制, PDX-1 を誘導⁵⁾, MEK/ERK の系を活性化⁶⁾, cyclin D1 を誘導して膵β細胞の増殖や分化を促進することが報告されている⁷⁾。

- GLP-1 は, PKA と Epac2 を介してそれぞれ小胞体の IP3 や RXR に作用して細胞内カルシウム濃度を上昇させ, カルシニューリン/NFAT (nuclear factor of activated T cells) を活性化して膵β細胞の増殖に働くことが報告されている⁸⁾。最近の報告では, PKA/CREB を介して cyclin A2 が活性化され, 膵β細胞増殖作用を示すことや⁹⁾, GLP-1 シグナルが Wnt シグナルに作用して β-catenin を活性化し, TCF7L2 を誘導して細胞増殖作用を示すことも明らかになってきている¹⁰⁾。
- GLP-1 は, 膵β細胞からの IGF-1 の分泌を促進し, IGF-1 受容体を介した細胞増殖作用も報告されている。
- GIP は, GLP-1 と同様に ERK, PI3K や Akt への作用により膵β細胞

膵β細胞におけるインスリン分泌促進作用 (1)

GIP と GLP-1 による受容体刺激は、三量体 GTP 結合蛋白 $G_{s\alpha} \cdot \beta \cdot \gamma$ と共役したアデニル酸シクラーゼ (adenylate cyclase: AC) を活性化し、細胞内のアデノシン一リン酸 (cyclic adenosine monophosphate: cAMP) 濃度を上昇させる。本来の膵β細胞におけるインスリン分泌機構は、細胞内に取り込まれたグルコースをミトコンドリアで代謝し、アデノシン二リン酸 (adenosine diphosphate: ADP) からアデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate: ATP) を産生することで細胞内の ATP/ADP を上昇させ、細胞膜上に存在する ATP 感受性カリウムチャネル (K_{ATP} チャネル) を閉鎖し、続いて細

胞膜の脱分極に伴う電位依存性カルシウムチャネル (voltage-dependent calcium channels: VDCC) の開口によって細胞内カルシウムイオンの上昇の結果、インスリンが分泌される (惹起経路)¹¹⁾。この経路とは別に GIP と GLP-1 による細胞内 cAMP 上昇は、PKA (protein kinase A) の活性化を介して細胞内のカルシウムの efficacy を高め、グルコース代謝によるインスリン分泌を増強する (増幅経路)。さらに Epac2 (exchange protein activated by cAMP) を介した低分子 GTP 結合蛋白 Rap1, Rab3 などの活性化によってもインスリン顆粒の開口放出が促進される。



1 膵β細胞におけるインスリン分泌とインクレチンのインスリン分泌促進作用

GIP, GLP-1 は、ブドウ糖代謝によるインスリン分泌 (惹起経路) を増強する (増幅経路)。(長嶋一昭, 稲垣暢也. 糖尿病学 2007¹¹⁾より改変)

増殖作用を有している。

● インクレチンによる膵β細胞の抗アポトーシス効果

- GLP-1 による FoxO1 の抑制は、アポトーシス促進因子の Bax の抑制

と抗アポトーシス蛋白の Bcl-2, Bcl-xL の増加に作用し, 膵 β 細胞のアポトーシスを抑制する¹¹⁾.

- GLP-1 は, JNK (c-Jun N-terminal kinase) や TxNIP (thioredoxin interacting protein) を抑制して抗アポトーシスに作用することも報告されている.
- GLP-1 シグナルの増強により, 小胞体ストレスに起因する膵 β 細胞障害や移植膵島に対しても, 保護的に作用する^{12, 13)}.
- GIP は, caspase-3, -8 の活性化の抑制や, Akt を介した p38 MAPK (mitogen-activated protein kinase) や JNK の抑制により抗アポトーシス作用も発揮する¹⁴⁾. GIP もまた小胞体ストレスに対して保護的作用を有している¹⁵⁾.
- GIP あるいは GLP-1 のアゴニスト (D-GIP, exendin-4) を投与したマウスでは, 両者ともストレプトゾトシン誘導性の膵 β 細胞障害による caspase-3 の抑制を認めたが, 特に exendin-4 では非投与群と比較して膵 β 細胞量が有意に増加していたことから¹⁶⁾, 抗アポトーシス効果は GLP-1 シグナルのほうが強いという報告もある.

● インクレチンの膵 β 細胞保護効果の問題点

- インクレチンによる膵 β 細胞保護効果は, 培養細胞やげっ歯類を用いた研究から報告されている.
- ヒトの膵島量や大きさを非侵襲的に評価する手段が確立されていないため, インクレチンの膵 β 細胞保護効果を経時的に評価できない. そのため, インクレチンのヒトに対する膵 β 細胞保護効果があるのかについて今後検討していく必要がある.

(原田範雄, 稲垣暢也)

● 文献

- 1) Baggio LL, et al. Biology of incretins : GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007 ; 132 : 2131-57.
- 2) Doyle ME, et al. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas. *Pharmacol Ther* 2007 ; 113 : 546-93.
- 3) Glauser DA, et al. The emerging role of FOXO transcription factors in pancreatic beta cells. *J Endocrinol* 2007 ; 193 : 195-207.
- 4) Briaud I, et al. Differential activation mechanisms of Erk-1/2 and p70 (S6K) by glucose in pancreatic beta-cells. *Diabetes* 2003 ; 52 : 974-83.
- 5) Wang X, et al. Glucagon-like peptide-1 causes pancreatic duodenal homeobox-1 protein translocation from the cytoplasm to the nucleus of pancreatic beta-cells by a cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A-dependent mechanism. *Endocrinology* 2001 ; 142 : 1820-7.
- 6) Arnette D, et al. Regulation of ERK1 and ERK2 by glucose and peptide hormones in pancreatic beta cells. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 32517-25.
- 7) Friedrichsen BN, et al. Stimulation of pancreatic beta-cell replication by incretins

- involves transcriptional induction of cyclin D1 via multiple signalling pathways. *J Endocrinol* 2006; 188: 481-92.
- 8) Heit JJ, et al. Calcineurin/NFAT signalling regulates pancreatic beta-cell growth and function. *Nature* 2006; 443: 345-9.
 - 9) Song WJ, et al. Exendin-4 stimulation of cyclin A2 in beta-cell proliferation. *Diabetes* 2008; 57: 2371-81.
 - 10) Jin T, et al. Minireview: The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 and type 2 diabetes mellitus. *Mol Endocrinol* 2008; 22: 2383-92.
 - 11) 長嶋一昭, 稲垣暢也. インスリン分泌における K_{ATP} チャネルの役割. 門脇 孝ほか (編). 糖尿病学—基礎と臨床. 西村書店; 2007. pp.74-7.
 - 12) Yamane S, et al. GLP-1 receptor agonist attenuates endoplasmic reticulum stress-mediated β -cell damage in Akita mice. *J Diabet Invest* 2011; 2: 104-10.
 - 13) Toyoda K, et al. GLP-1 receptor signaling protects pancreatic beta cells in intra-portal islet transplant by inhibiting apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 367: 793-8.
 - 14) Pospisilik JA, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 2003; 52: 741-50.
 - 15) Yusta B, et al. GLP-1 receptor activation improves β cell function and survival following induction of endoplasmic reticulum stress. *Cell Metab* 2006; 4: 391-406.
 - 16) Maida A, et al. Different importance of glucose-dependent insulinotropic polypeptide vs glucagon-like peptide 1 receptor signaling for beta cell survival in mice. *Gastroenterology* 2009; 137: 2146-57.