

インスリンの分泌機構と治療応用

京都大学大学院医学研究科 糖尿病・栄養内科学 原田範雄 稲垣暢也

インスリンは、1921年にトロント大学のBantingとBestにより発見され、その後、膵β細胞におけるインスリン分泌機構が解明されてきた¹⁾。本邦でも広く使用されているスルホニル尿素薬(SU薬)は、インスリン分泌機構を利用したインスリン分泌促進薬であるが、使用無効例(二次無効)や遷延性低血糖の副作用が散見される。血糖改善に有効かつ低血糖が少ない薬剤の使用が、糖尿病治療を行ううえで重要な要素といえる。インクレチンは、食事摂取によって消化管より分泌され、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。代表的インクレチンには、gastric inhibitory polypeptideまたはglucose-dependent insulinitropic polypeptide (GIP)とglucagon-like peptide-1 (GLP-1)がある。このインクレチンによ

るインスリン分泌促進作用は、食後のインスリン分泌の50%以上を占めており、食後の血糖維持に重要な役割を果たしている²⁾。本稿では、インスリン分泌機構とインクレチンによるインスリン分泌促進作用(インクレチン作用)について概説する。

膵β細胞におけるインスリン分泌とインクレチン作用

消化管から吸収されたグルコースは、膵β細胞内にGLUT2により取り込まれ、細胞内にあるミトコンドリアで代謝される。グルコースの代謝によりATPが産生され、細胞内ATP/ADP比が上昇する。ATP/ADP比の上昇により、細胞膜上に存在するATP感受性カリウムチャンネルが閉じるため、細胞膜の脱分極を引き起こす。そして、細胞膜に存在する電位依存性カルシウムチャンネル(VDCC)が開

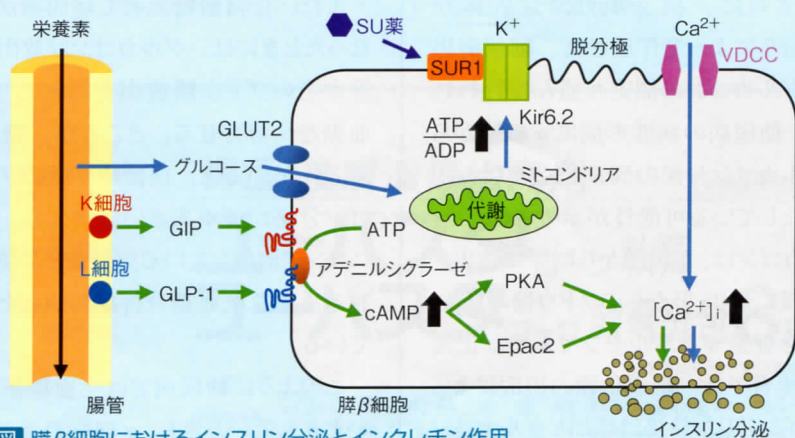


図 膵β細胞におけるインスリン分泌とインクレチン作用

口し、細胞内にCaが流入し、インスリン分泌が引き起こされる(惹起経路; 図)。ATP感受性カリウムチャネルは、二つのKir6.2と二つのSU受容体(SUR1)によって構成されている。SU薬は、SUR1に結合することにより、Kir6.2を閉鎖させ、インスリン分泌を促進する薬剤である。

一方、インクレチンは、食事の摂取によりGIPが胃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が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と、GIPとGLP-1は血中に分泌され、血行性に膵β細胞上のGIP受容体またはGLP-1受容体に結合し、Gs蛋白を介してアデニルシクラーゼを活性化させ、ATPからcAMPを産生し、細胞内cAMPを上昇させる。この細胞内cAMPの上昇により、protein kinase A(PKA)やEpac2(cAMP-GEF II)を活性化させ、細胞内カルシウムが増加した際にインスリン分泌の開口放出を増加させ、インスリンの分泌を促進させる。このインクレチン作用は、グルコース存在下、いわゆる惹起経路が存在しなければ、インスリン分泌を促進しないことから、

血糖が低い状態では、インクレチン作用は生じない(増幅経路)。

インクレチンの糖尿病治療への応用 (インクレチン関連薬)

インクレチンは、従来のSU薬と異なる経路でインスリン分泌を促進すること、血糖が低い状態ではインスリン分泌促進作用は生じないことから、糖尿病治療薬の標的と考えるうえで、大変有用な作用を有している。実際、海外ではインクレチンをターゲットとしたインクレチン関連薬(GLP-1受容体作動薬、DPP-4阻害薬)が臨床で使用され、単独使用において有意な血糖改善効果や低血糖頻度が低いことなど様々な有用性が報告されている^{3,4)}。また、SU薬への併用においても血糖改善効果を有している^{5,6)}。本邦でも2009～2010年にかけてインクレチン関連薬は臨床で使用可能となり、今後、SU薬をはじめとする従来の抗糖尿病薬やインスリンに加えて糖尿病治療の選択肢が増えることとなる。

文献

- 1) Inagaki N, et al: Science 270: 1166-1170, 1995
- 2) Nauck MA, et al: J Clin Endocrinol Metab 63: 492-498, 1986
- 3) Heine RJ, et al: Ann Intern Med 143: 559-569, 2005
- 4) Aschner P, et al: Diabetes Care 29: 2632-2637, 2006
- 5) Buse JB, et al: Diabetes Care 27: 2628-2635, 2004
- 6) Hermansen K, et al: Diabet Obes Metab 9: 733-745, 2007