14

特集 生活習慣と消化器疾患・治療薬

消化管ホルモン作動薬の臨床応用

山下英一郎[1)]，上野浩晶[2)]，中里雅光[3)]
1)宮崎大学医学部 内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野（第三内科）
2)宮崎大学医学部 内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野（第三内科）助教
3)宮崎大学医学部 内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野（第三内科）教授

19世紀前半に発見されたインクレチンは，その後，長期間にわたる研究や開発をかけて，ようやく臨床の現場に登場し，DPP-4阻害薬とともに2型糖尿病治療の新たな水平を切り開いている．同じグルカゴンファミリーであるGLP-2，アミリン，オキシントモジュリンや，1999年に発見されたグレリンもまた，生理作用やシグナル伝達経路が解明されつつあり，開発段階ではあるが臨床応用が期待されている．本章では，プログルカゴンからプロセッシングされた消化管ホルモンの生理作用およびその作動薬と，グレリンについて解説する．

GLP-1アナログ

GLP-1の分子構造ならびに生理作用

プログルカゴンは160個のアミノ酸から構成されるペプチドで，回腸や結腸粘膜に存在するL細胞，膵ラ氏島α細胞，脳で合成される[1)]．膵ラ氏島α細胞ではプロホルモン変換酵素（prohormone converting enzyme 2；PC2）によるプロセッシングで膵グルカゴンが産生され，消化管と脳ではPC1/3によるプロセッシングでGLP-1，GLP-2，オキシントモジュリン，グリセンチンが産生される（図1）[2)]．

経口摂取により食物が消化管に流入し，ブドウ糖や脂質などによる刺激で，膵β細胞のインスリン分泌を促進する因子が消化管から分泌されることは以前より知られており，それはインクレチンと呼ばれていた．現在，インクレチンの本態は，上部小腸のK細胞から分泌されるグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（glucose-dependent insulinotropic polypeptide；GIP），および下部小腸のL細胞から産生されるグルカゴン様ペプチド（glucagon-like peptide-1；GLP-1）であると明らかにされた．

GLP-1は30のアミノ酸残基からなるペプチドで（図2），グルコース依存性のインスリン分泌促進作用，グルカゴン分泌抑制作用，食欲抑制作用，胃内容物排泄遅延作用，膵β細胞のアポトーシス抑制作用と増殖・分化促進作用（げっ歯類での報告）を有している（図3）[3)]．

血糖低下についてGLP-1やGIPの果たす役割が大きいことは以前より指摘されていた．血糖値が同じになるように，グルコース投与量を調整して経口および経静脈投与した場合，経口投与のほうがインスリン分泌が増強される．経口と経静脈投与の差に相当する部分，すなわち消化管からの因子によってインスリン分泌が増強する部分が，インクレチン効果と称される．インクレチン効果は経口グルコース投与によって認められるインスリン分泌総量の6～7割に相当する[4)]．

GLP-1によるインスリン分泌促進作用を理解するにあたり，血糖上昇時の膵β細胞内におけるグルコース代謝を確認する．血糖が上昇すると，グルコースが膵β細胞に取り込まれて代謝され，細胞内のATP濃度が上昇する．ATP濃度の上昇は膵β細胞膜上にあるATP感受性カリ

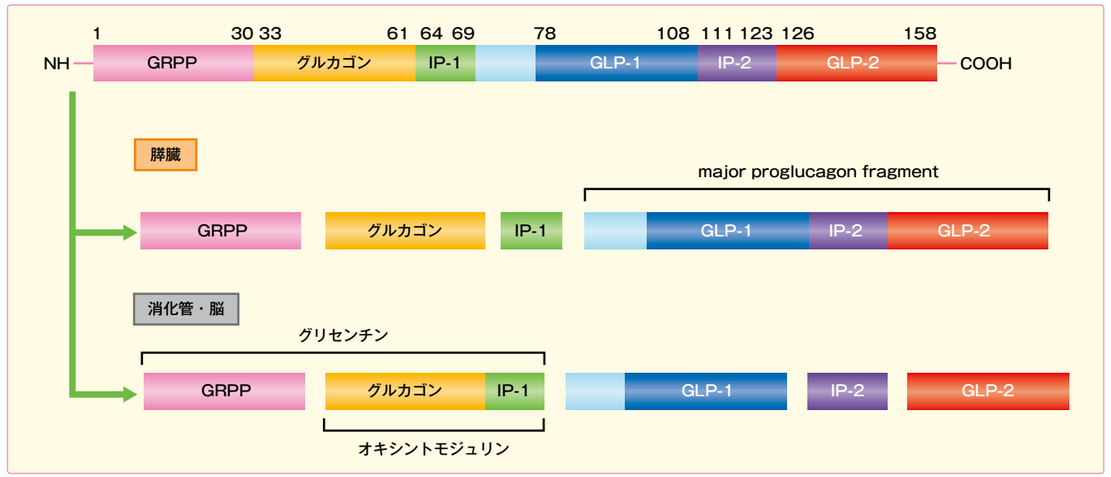

図1 プログルカゴンのプロセッシング（文献[2)]より引用改変）
プログルカゴンは膵臓，および消化管・脳において，膵グルカゴンエンテログルカゴンにプロセッシングされる．

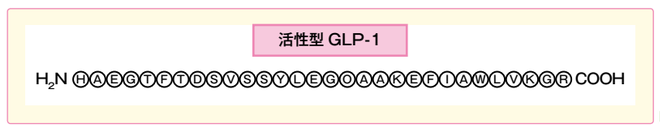

図2 活性型GLP-1の分子構造

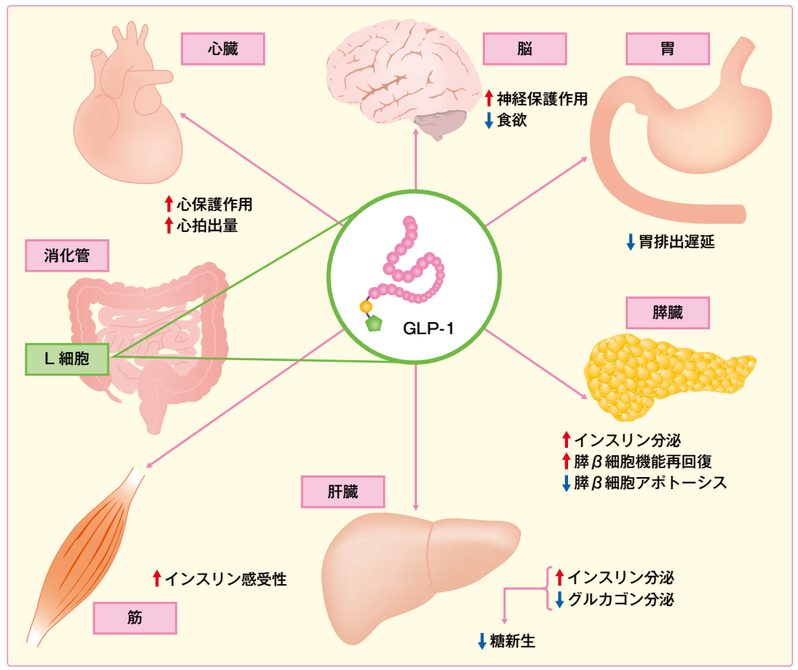

図3 GLP-1の各臓器での多彩な生理作用（文献[3)]より引用改変）