招請講演

1 2 3 4 5

膵・腸管内分泌機能と糖尿病

稲垣 暢也

Key words インスリン，インクレチン，糖尿病，肥満

はじめに

糖尿病は，その成因により，1型，2型，その他特定の機序・疾患によるものならびに妊娠糖尿病の4つに分類され，インスリンの絶対的あるいは相対的な不足により，慢性的な高血糖状態を来す．2016年（平成28年）の「国民健康・栄養調査」（厚生労働省）によれば，「糖尿病が強く疑われる者」が1,000万人，「糖尿病の可能性を否定できない者」も1,000万人で，両者を合わせると2,000万人に及ぶ．なかでも，2型糖尿病は，糖尿病患者の90%以上を占める．1990年代前半までの糖尿病の研究は，インスリン分泌を中心とする膵内分泌機能に関する研究と，インスリンの標的臓器である肝臓や筋肉，脂肪におけるインスリンシグナルに関する研究が主流であった．しかし，1990年代頃から，インクレチンをはじめとする腸管内分泌機能が特に注目されるようになった．そして，インクレチン作用を増強する治療薬として，21世紀に入

り，インクレチン関連薬が開発された．我が国の2型糖尿病治療薬のなかでも広く用いられるインスリン分泌促進薬の中心は，最近の約10年間で，それまでのスルホニル尿素（sulfonylurea：SU）薬からインクレチン関連薬へと大きく変貌した．本稿では，インスリン分泌機構とその破綻による先天疾患，SU薬やインクレチン関連薬の作用機構，そして，腸管におけるインクレチン，特にGIP（glucose-dependent insulinotropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide）の分泌メカニズムについて述べる．

1. インスリン分泌機構とSU薬

1) 膵β細胞のインスリン分泌機構とSU薬

生理的に最も強力に膵β細胞からのインスリン分泌を刺激する因子は，グルコースである．グルコースが膵β細胞からのインスリン分泌を刺激するメカニズムとしては，以下の機序が考

京都大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌・栄養内科学

116th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine：Invited Lecture：4. Entero-pancreatic endocrine function and diabetes.

Nobuya Inagaki：Department of Diabetes, Endocrinology and Nutrition, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan.

本講演は，平成31年4月27日（土）名古屋市中・ポートメッセなごやにて行われた．

図1 グルコースによるインスリン分泌機構とSU薬の作用機序

SU : sulfonylurea, K_{ATP} : ATP-sensitive potassium, ATP : adenosine triphosphate, ADP : adenosine diphosphate

えられている (図1)。すなわち、血糖値が上昇すると、グルコースが膵β細胞に取り込まれ、代謝され、ATP (adenosine triphosphate) が産生される。細胞内ATPレベルが上昇すると、β細胞膜に存在するATP感受性K⁺ (ATP-sensitive potassium : K_{ATP}) チャンネルが閉鎖し、膵β細胞は脱分極し、その結果、電位依存性Ca²⁺チャンネルが活性化し、Ca²⁺イオンが細胞内に流入することにより、インスリン分泌が惹起されるというものである。この経路は「惹起経路」と呼ばれ、2型糖尿病状態では、膵β細胞におけるグルコースの代謝が障害され、インスリン分泌不全が起これと考えられているが、その詳細なメカニズムには未だに不明な点が多い。一方、K_{ATP}チャンネルは、「惹起経路」において、グルコース刺激によるインスリン分泌の鍵分子であり、また、経口糖尿病薬であるSU薬の作用部位であると考えられていたが、その分子構造は長年不明であった。

2) 膵β細胞K_{ATP}チャンネルの分子構造

我々は、膵β細胞のK_{ATP}チャンネルが内向き整流性という特性を有すること、また、当時、他の内向き整流性K⁺チャンネルが細胞膜を2回貫通する構造を有することが発現クローニングによって解明されたことから、膵β細胞に発現する細胞膜2回貫通型のK⁺チャンネルの単離を試み、Kir6.2を新規に単離した。しかし、Kir6.2を単独で細胞に発現させても、チャンネル電流は認められなかった。一方、米国のBryan博士らは、SUに高親和性に結合し、ATP-binding cassette (ABC) タンパク質のファミリーに属するタンパク質をコードする遺伝子の単離に成功し、それをスルホニル尿素受容体 (sulfonylurea receptor : SUR) 1と名付けた。しかし、SUR1を単独で細胞に発現させても、チャンネル機能は認められなかった。そこで、我々は、Kir6.2とSUR1を細胞に共発現させたところ、膵β細胞のK_{ATP}チャンネルを再現することができたことから、膵β細胞のK_{ATP}チャンネルがKir6.2とSUR1の複合体であ

図2 膵β細胞K_{ATP}チャネルの構造

膵β細胞のK_{ATP}チャネルはKir6.2とSUR1のヘテロ8量体である。

SU：sulfonylurea, SUR：sulfonylurea receptor

ることを世界で初めて明らかにした¹⁾。我々は、さらにSUR1と同じファミリーに属するSUR2Aを単離し、心筋のK_{ATP}チャネルはKir6.2とSUR2Aの複合体であることも明らかにしている²⁾。現在では、膵β細胞のK_{ATP}チャネルはKir6.2の4量体がK⁺イオンを通す孔（ポア）を形成し、その周囲をSUR1の4量体を取り囲むヘテロ8量体であることが明らかにされている（図2）。SU薬のみならず、その後に臨床応用された速効型インスリン分泌促進薬（グリニド薬）は、膵β細胞のK_{ATP}チャネルのSUR1サブユニットに作用し、K_{ATP}チャネルを閉鎖させることにより、インスリン分泌を刺激する。

3) 膵β細胞K_{ATP}チャネルの遺伝子異常と疾患

その後、家族性高インスリン性低血糖症や新生児糖尿病の多くが、それぞれK_{ATP}チャネル遺伝子の機能欠失型変異や機能獲得型変異によって発症することが明らかになった。特に新生児糖尿病は、Kir6.2の遺伝子変異の遺伝子型と表現型がよく相関することが特徴であり、重症型の変異を有する場合には、DEND症候群（発達遅滞（developmental delay）、てんかん（epilepsy）、新生児糖尿病（neonatal diabetes）の合併症例）を伴い、神経症状が認められる。一方で、我々が日本人で見出したKir6.2C42R変異では、発端

者は新生児発症であったが、その家系では同変異を有する成人発症の糖尿病も認められたことから、MODY様家系であると考えられ、他の変異と比較し、より軽症型であると考えられた³⁾。

4) 我が国における新生児糖尿病の疫学

新生児糖尿病は、通常、高血糖あるいはケトアシドーシスを契機に発見され、それまでインスリン治療が必要とされてきた。臨床的に特筆すべきは、K_{ATP}チャネルの遺伝子構造が解明され、その変異によって新生児糖尿病を発症することが明らかになったことにより、新生児糖尿病の多くがSU薬で治療可能であることが明らかになった点である⁴⁾。しかし、我が国における新生児糖尿病の頻度については明らかではなく、我々の研究班は、日本人新生児糖尿病発症頻度の実態把握のために、300以上の病床を有し、小児科または新生児科の診療が行われている全国主要病院963施設に、過去3年間の新生児糖尿病患者の加療経験の有無等に関する、1次アンケート調査を行った。1次アンケートは769施設から、より詳細な2・3次アンケートは、送付した43施設のうち40施設から回答を得た。重複症例を除外し、過去3年間で、37例の新生児糖尿病を確認し、その結果、約8.9万出生に1人程度の頻度であることが明らかになった^{5,6)}。37症例のうち、男児55%（女児45%）、出生時平均体重2,180 gで、発達遅滞は40%、てんかんは5%、筋力低下は5%、巨舌は10%、DEND症候群が5%に認められ、40%の症例で家族歴が認められた。永続型新生児糖尿病と一過性新生児糖尿病の比率は、調査時点で一過性が43%であった。新生児糖尿病の原因遺伝子に関しては、我々の研究班で遺伝子変異を同定できた30症例中、Kir6.2遺伝子異常が15症例（50%）、SUR1遺伝子異常が2症例（6.7%）、インスリン遺伝子異常が1症例（3.3%）であることが確認され（図3）、白人と同様、日本人においても、Kir6.2遺伝子異常の頻度が最も高い

ことが示唆された⁶⁾。

2. インクレチン合成・分泌と膵β細胞への作用

1) 腸管におけるインクレチン合成・分泌

一方で、インクレチンは、腸管内分泌細胞から分泌されるホルモンであり、主にGIP及びGLP-1 (glucagon-like peptide-1) からなる (図4)。GIPとGLP-1は、共にグルカゴン/セクレチンファミリーに属するペプチドであり、GIPは十二指腸や空腸といった上部小腸を中心に分布するK細胞で、GLP-1は下部小腸及び大腸を中心に分布するL細胞で合成される。K細胞では、GIP

図3 日本人新生児糖尿病の遺伝子異常に関する検討 (30例) (文献6より)
SUR: sulfonylurea receptor

図4 腸管K細胞及びL細胞におけるGIPとGLP-1の合成・分泌

GIP: glucose-dependent insulinotropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide,
GLP: glucagon-like peptide, SP: signal peptide, PC1/3: prohormone convertase 1/3

遺伝子⁷⁾より転写・翻訳されたプレプロGIPから、シグナルペプチドが切断されてプロGIPとなり、さらに、prohormone convertase 1/3 (PC1/3) によって切断されてGIP (1-42) が生成される。一方、L細胞では、同様にグルカゴン遺伝子より転写・翻訳されたプレプログルカゴンがプログルカゴンとなり、PC1/3によって切断され、GLP-2と共にGLP-1が生成される。GIPとGLP-1は、糖や脂質、タンパク質といった栄養素の経口摂取によって分泌が刺激され、血液中に放出されると共に、神経系を介して作用を発揮する。

2) インクレチンの膵β細胞への作用 (インクレチン効果)

GIPとGLP-1は、それぞれ膵β細胞の膜上に存在するGタンパク質共役受容体に結合すると、Gsタンパク質を介してアデニル酸シクラーゼを活性化させ、β細胞内のcAMP (cyclic adenosine monophosphate)を増加させる (図5)。

我々は、これまでに、ヒトインスリン遺伝子のプロモーター領域にcAMP応答性の配列を複数同定し、cAMPがこれらの配列を介してインスリン遺伝子の転写を増強することを明らかにしている⁸⁾。一方で、cAMPは、前述のグルコース依存性のインスリン分泌である「惹起経路」を増幅する作用を有する。この経路は「増幅経路」と呼ばれ、惹起経路が働くとき、すなわち、

図5 腸管から分泌されたインクレチンによるインスリン分泌増幅機構

GIP: glucose-dependent insulinotropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide,
GLP: glucagon-like peptide, ATP: adenosine triphosphate,
cAMP: cyclic adenosine monophosphate

血糖値が高いときにのみ、インスリン分泌を刺激する（図5）。

3) インクレチン関連薬の開発

前述したように、SU薬は、1950年代から我が国で最も広く用いられてきたインスリン分泌促進薬であるが、血糖値が低いときにもインスリン分泌を刺激するために、重篤な低血糖を起し得るという問題があった。

一方で、インクレチンは、血糖値が高いときにのみ、インスリン分泌を刺激する特性を有することから、インクレチン関連薬は、このようなインクレチン作用を利用し、血糖値依存性のインスリン分泌促進薬として開発された。現在のインクレチン関連薬は、GLP-1受容体作動薬及びDPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬に大別される（図6）。GIPとGLP-1の2つのインクレチンは、腸管から分泌された後、いずれも体内に広く存在するDPP-4により速やかに分解され、半減期は数分程度である。DPP-4阻害薬は、DPP-4活性を阻害することにより、血中のGIP及びGLP-1の濃度を高め、インクレチン作用を増

強させる経口薬である。一方で、GLP-1受容体作動薬は、DPP-4に分解されにくいように工夫されたGLP-1類似の構造を有するペプチド薬であり、注射薬として用いられているが、最近では、経口ペプチド薬であるGLP-1受容体作動薬も開発されている。インクレチン関連薬は、前述のように、単独では低血糖を起こしにくい薬剤であるだけでなく、もとより、欧米人と比較してインスリン分泌が不良な日本人やアジア人では効果が大きく、特に経口薬であるDPP-4阻害薬は、現在、我が国で糖尿病治療薬の処方を受ける2型糖尿病患者の約7割に用いられている。一方で、重症の低血糖を引き起こすリスクがあるSU薬の処方は年々減少しつつある。

3. 腸管内分泌細胞におけるインクレチン合成・分泌のメカニズム

1) グルコース摂取によるインクレチン分泌

インクレチン分泌は、腸管内に摂取された糖質や脂質、タンパク質等の栄養素によって増強

する。なかでも、グルコースによるインクレチン分泌のメカニズムについては、最も詳細に明らかにされている。腸管の上皮細胞には、グルコーストランスポーターの1つであるSGLT1 (sodium glucose cotransporter 1) が発現し、細胞内外のNa⁺濃度勾配を利用した二次性能動輸送により、腸管腔内のグルコースを細胞内に取り込んでいる。K細胞とL細胞のいずれにもSGLT1が発現しており、SGLT1を欠損させたマウスでは、経口グルコース投与によるGIPやGLP-1の分泌が認められなかった(図7)⁹⁾。このことから、SGLT1を介してグルコースと共に

細胞内に流入するNa⁺イオンがこれらの細胞の脱分極を引き起こし、その結果、インクレチンの分泌が起こるものと考えられる。

我々は、日本人健常者に対して経口グルコース負荷試験を行い、GIPとGLP-1の血中濃度を評価することによって、GIP分泌量及びGLP-1分泌量では、相関する因子が全く異なることを明らかにした¹⁰⁾。すなわち、GIP分泌量は、insulino-genic index, 肥満度 (body mass index : BMI), HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) 等と正の相関が認められるのに対し、GLP-1分泌量は、HOMA-βとは正の相関が、また、血糖上昇曲線下面積とは負の相関が認められた。

図6 インクレチン関連薬の作用機序

GLP : glucagon-like peptide, GIP : glucose-dependent insulintropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide, DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4

2) 高脂肪食によるGIP過分泌と肥満形成

さらに、同じ日本人健常者に高脂肪食負荷試験を行ったところ、経口グルコース負荷試験と比較し、GIP分泌は、特に負荷後30分において著しい促進が認められたのに対し、GLP-1では、そのような傾向が認められなかった¹⁰⁾(図8)。

GIPやGIP受容体を欠損させたマウスでは、高脂肪食による肥満の誘導が認められなくなるこ

図7 SGLT1欠損マウスにおけるインクレチン分泌 (文献9より引用)

SGLT1欠損マウスでは、野生型マウスで認められるような傾向グルコース摂取によるGIP及びGLP-1の分泌促進が認められない。

GIP : glucose-dependent insulintropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide, GLP : glucagon-like peptide, SGLT1 : sodium glucose cotransporter 1

図8 ヒトにおけるグルコース（OGTT）及び高脂肪食摂取（MTT）時のインクレチン分泌
OGTT：oral glucose tolerance test, MTT：meal tolerance test, GIP：glucose-dependent insulinotropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide, GLP：glucagon-like peptide

から^{11, 12)}，高脂肪食はGIP分泌を強力に刺激する結果，肥満を誘導し，さらに，肥満状態においては，グルコース等脂肪以外の栄養素に対しても，慢性的なGIP分泌亢進が起こっているものと考えられた。

3) 単離K細胞を用いたインクレチン合成・分泌機構の解明—GIPを中心に—

しかし，脂質によってGIP分泌が強く促進されるメカニズムについては，不明な点が多い．また，GIP分泌やGLP-1分泌の栄養素に対する反応性が異なるメカニズムを明らかにするためには，GIPやGLP-1を合成・分泌する細胞をそれぞれ単離する必要があった．生体において，GIPを産生する腸管内分泌K細胞は，腸管上皮細胞との分離が困難であったが，我々は，GIP分泌K細胞を可視化できるGIP-GFP（green fluorescent protein）ノックインマウス（以下，「GIPレポーターマウス」）を作製することにより，K細胞の単離を可能とし¹³⁾，GIP分泌制御機構の解明を試みた（図9）．また，GLP-1に関しては，林良敬博士らが，グルカゴン遺伝子にGFPをノック

インしたグルカゴン-GFPノックインマウス（（以後GLP-1レポーターマウスという）の作成に成功されていたので，供与いただき，併せて研究を行った．

これまでに，GIP産生K細胞の分化については，Pax6やPax4，Arxなどの転写因子をコードする遺伝子の欠損マウスで，K細胞が殆ど消失することから，これらの転写因子がK細胞の分化に重要であることが報告されている．また，転写因子のpancreatic and duodenal homeobox 1（Pdx1）とIsl1（Isl1）については，GIP遺伝子のプロモーターに結合すること，Pdx1欠損マウス，小腸特異的Pdx1欠損マウスおよび小腸特異的Isl1欠損マウスではGIP陽性細胞数が野生型マウスに比較して著明に減少することから，両転写因子がGIP遺伝子に直接作用してGIP産生に関与することが示されている．我々は，GIPレポーターマウスから単離したK細胞を用い，K細胞に高レベルに発現し，GIP遺伝子の発現を誘導する転写因子Rfx6（regulatory factor X6）を新たに同定した¹³⁾．また，持続的な高脂肪食により肥満が誘導された状態では，対照の通常食や

図9 脂肪の単回摂取（急性刺激）及び長期摂取（慢性刺激）
GIP分泌亢進のメカニズム

FABP5 : fatty acid binding protein 5, GPR40 : G protein-coupled receptor 40, Rfx6 : regulatory factor X6, Pdx1 : pancreatic and duodenal homeobox 1, GIP : glucose-dependent insulinotropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide

せマウスと比較し、K細胞内のGIP遺伝子の発現が著しく増加していると共に、Rfx6遺伝子発現の増加が認められた¹³⁾。同様に、高脂肪食肥満マウスのK細胞では、Pdx1遺伝子の発現も増加していることから、持続的な高脂肪食によって誘導された肥満状態におけるGIP分泌亢進の成因として、転写因子Rfx6とPdx1を介するGIP遺伝子発現の亢進が示唆された（図9）。一方で、Rfx6欠損マウスでは、インスリンやグルカゴン、ソマトスタチン等の膵島ホルモンの欠損がみられることから、Rfx6は膵島細胞の分化にも重要であり、ヒトにおいては、新生児糖尿病や膵臓低形成、十二指腸・空腸閉鎖、胆嚢無形成を伴うMitchell-Riley症候群の原因遺伝子であることが明らかになった。最近では、ヒトにおいて、Rfx6のヘテロ遺伝子変異により、MODY様の糖尿病が発症するのみならず、GIP分泌の低下を示すことから¹⁴⁾、ヒトにおけるGIP合成・分泌にもRfx6が関与していることが明らかになった。

脂肪摂取に対するGIP分泌に関して、さまざまな脂肪酸受容体や胆汁酸受容体がK細胞に発現することがこれまでに報告されている。我々

は、GIPレポーターマウスを用いた検討から、主に長鎖脂肪酸をリガンドとするG protein-coupled receptor 40（GPR40）やG protein-coupled receptor 120（GPR120）が、K細胞に発現することを報告した¹⁵⁾。我々が作製したGPR40/GPR120ダブル欠損マウスでは、脂肪摂取時のGIP分泌が全く誘導されなかったことから、両受容体がGIP分泌における脂肪酸感知に必須の受容体であることが明らかになった。GPR40及びGPR120の各欠損マウスでは、K細胞内のGIP遺伝子発現量やGIP含有量は、野生型マウスと比較して低下を認めないが、脂肪摂取時のGIP分泌がそれぞれ約80%、50%低下した¹⁶⁾。一方で、GPR40及びGPR120は、胆嚢収縮や膵液分泌を刺激するコレシストキニン（cholecystokinin : CCK）分泌にも関与することが報告されている。そこで、各欠損マウスの脂肪摂取後のCCK血中濃度及び胆嚢収縮能を評価したところ、野生型マウスと比較して著しいCCK濃度低下と胆嚢収縮不全を認めた。胆汁は、長鎖脂肪酸やモノグリセリドとミセルを形成し、腸管からの脂質吸収に重要であるが、我々は、胆管結紮モデルマ

ウスを用いて、胆汁がGIP分泌にも必須であることを認めている¹⁷⁾。そこで、CCKアゴニスト投与下に各受容体欠損マウスの脂肪摂取後のGIP分泌を再評価したところ、GPR120欠損マウスでは、GIP分泌が野生型マウスと同レベルまで回復するのに対し、GPR40欠損マウスでは回復を認めなかった。以上の結果から、*in vivo*における両受容体のGIP分泌への関与は異なり、GPR120はCCK依存性にGIP分泌を惹起するのに対し、GPR40はCCK依存性と非依存性にGIP分泌に関与することが明らかとなった(図9)。なお、GLP-1レポーターマウスを用いた研究によれば、L細胞にもGPR40とGPR120が発現しており、ダブル欠損マウスでは、脂肪負荷時のGIP分泌は全く誘導されないが、GPR40とGPR120のそれぞれの単独欠損マウスでは、脂肪負荷時のGIP分泌は正常と同レベルにまで保たれていることから、機能的に互いに代償している可能性が示唆された。

我々は、脂肪酸受容体以外にも脂肪摂取時のGIP分泌に関与する分子fatty acid binding protein 5 (FABP5)を単離・同定した¹⁷⁾(図9)。FABP5は、腸管内においてはK細胞に特異的に発現し、FABP5欠損マウスでは、単回脂肪摂取時におけるGIP分泌の低下が認められ、持続的な高脂肪食負荷によって、対照の野生型マウスと比較し、肥満が誘導されにくいことも明らかになった¹⁷⁾。

4. 高脂肪食によるGIPを介した肥満誘導のメカニズム

GIP受容体は、膵β細胞だけでなく、脂肪組織にも存在することから、脂肪摂取によるGIP過剰分泌が肥満を形成するメカニズムとして、膵β細胞のGIP受容体を介するインスリン分泌刺激の結果としての間接作用なのか、脂肪組織への直接作用なのか、これまで不明であった。そこで、我々は、脂肪細胞特異的GIP受容体欠損マウ

スを作製することにより、解明を試みた¹⁸⁾。脂肪細胞特異的GIP受容体欠損マウスでは、持続的な高脂肪食負荷により肥満が誘導されたが、対照の野生型マウスと比較し、有意な体重減少が認められた。しかし、脂肪組織の重量については、両者で差は認められず、除脂肪体重が欠損マウスで有意に減少していた。また、脂肪細胞特異的GIP受容体欠損マウスでは、対照マウスと比較し、耐糖能の改善、インスリン感受性の改善ならびに脂肪肝の改善が認められた。その機序を検討したところ、欠損マウスにおいて、脂肪組織における炎症性のサイトカインであるIL(interleukin)-6の発現と血中IL-6のレベルの有意な低下が認められた。さらに、インスリンシグナルの抑制作用を有するSOCS3の遺伝子発現が欠損マウスの肝臓や脂肪組織において有意に低下していた。NIH3T3脂肪細胞を用いた*in vitro*実験では、IL-6やSOCS3の発現上昇がTNF(tumor necrosis factor)- α とGIPの共存下で認められることから、高脂肪食肥満モデルマウスでは、脂肪組織において誘導された炎症性サイトカインTNF- α と高脂肪食によって刺激分泌されたGIPの両者が、脂肪組織におけるIL-6の発現・分泌を誘導し、その結果、脂肪肝やインスリン抵抗性を引き起こす可能性が示唆された。従って、脂肪細胞特異的GIP受容体欠損マウスを用いたこれらの結果から、高脂肪食による肥満の誘導には、膵β細胞のGIP受容体を介するインスリン分泌刺激が関与し、脂肪組織のGIP受容体は、脂肪肝やインスリン抵抗性の誘導に関与していると考えられた。

おわりに

インクレチンは、狭義のインクレチン作用とも言えるインスリン分泌増強作用の他に、さまざまな膵外作用を有している。また、GIPとGLP-1については、その分泌制御や作用に類似点と相違点が認められている。特にGIPについて

は、脂肪摂取後の過剰分泌が特徴的で、それには、脂肪酸受容体や脂肪酸結合タンパク等さまざまな分子が関与している。また、高脂肪食肥満状態では、転写因子によるK細胞内のGIPの合成・含有量が高まり、食物刺激に対するGIP分泌亢進が起これと考えられる。高脂肪食によるGIPの過剰分泌は、肥満やインスリン抵抗性を誘導する。これらのインクレチンの分泌制御による肥満や2型糖尿病の新規治療が期待されている。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：稲垣暢也；講演料（大日本住友製薬）、研究費・助成金（アストラゼネカ、MSD、白鳥製薬、第一三共、田辺三菱製薬）、寄附金（アステラス製薬、MSD、小野薬品工業、キッセイ薬品工業、協和発酵キリン、サノフィ、三和化学研究所、第一三共、大正富山医薬品、大日本住友製薬、武田薬品工業、田辺三菱製薬、帝人ファーマ、日本イーライリリー、日本たばこ産業、日本ベーリンガーインゲルハイム、ノバルティス ファーマ、ノボノルディスク ファーマ、ファイザー）

文献

- 1) Inagaki N, et al : Reconstitution of IK_{ATP} : an inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. *Science* 270 : 1166-1170, 1995.
- 2) Inagaki N, et al : A family of sulfonylurea receptors determines the pharmacological properties of ATP-sensitive K^+ channels. *Neuron* 16 : 1011-1017, 1996.
- 3) Yorifuji T, et al : The C42R mutation in the Kir6.2 (KCNJ11) gene as a cause of transient neonatal diabetes, childhood diabetes, or later-onset, apparently type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 90 : 3174-3178, 2005.
- 4) Pearson ER, et al : Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 355 : 467-477, 2006.
- 5) Nagashima K, et al : Epidemiology, clinical characteristics, and genetic etiology of neonatal diabetes in Japan. *Pediatr Int* 59 : 129-133, 2017.
- 6) 稲垣暢也：日本人における新生児糖尿病発症原因遺伝子異常の実態把握および遺伝子変異部位による薬効変化に関する検討。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 平成22年度～23年度 総合研究報告書。
- 7) Inagaki N, et al : Gastric inhibitory polypeptide : structure and chromosomal localization of the human gene. *Mol Endocrinol* 3 : 1014-1021, 1989.
- 8) Inagaki N, et al : c-Jun represses the human insulin promoter activity that depends on multiple cAMP response elements. *Proc Natl Acad Sci USA* 89 : 1045-1049, 1992.
- 9) Gorboulev V, et al : Na^+ -D-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion. *Diabetes* 61 : 187-196, 2012.
- 10) Yamane S, et al : Mechanisms of fat-induced gastric inhibitory polypeptide/glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion from K cells. *J Diabetes Investig* 7 : 20-26, 2016.
- 11) Miyawaki K, et al : Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 8 : 738-742, 2002.
- 12) Nasteska D, et al : Chronic reduction of GIP secretion alleviates obesity and insulin resistance under high-fat diet conditions. *Diabetes* 63 : 2332-2343, 2014.
- 13) Suzuki K, et al : Transcriptional regulatory factor X6 (Rfx6) increases gastric inhibitory polypeptide (GIP) expression in enteroendocrine K-cells and is involved in GIP hypersecretion in high fat diet-induced obesity. *J Biol Chem* 288 : 1929-1938, 2013.
- 14) Patel KA, et al : Heterozygous RFX6 protein truncating variants are associated with MODY with reduced penetrance. *Nat Commun* 8 : 888, 2017. doi : 10.1038/s41467-017-00895-9.
- 15) Iwasaki K, et al : Free fatty acid receptor GPR120 is highly expressed in enteroendocrine K cells of the upper small intestine and has a critical role in GIP secretion after fat ingestion. *Endocrinology* 156 : 837-846, 2015.
- 16) Sankoda A, et al : Long-chain free fatty acid receptor GPR120 mediates oil-induced GIP secretion through CCK in male mice. *Endocrinology* 158 : 1172-1180, 2017.
- 17) Shibue K, et al : Fatty acid-binding protein 5 regulates diet-induced obesity via GIP secretion from enteroendocrine K cells in response to fat ingestion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 308 : E583-591, 2015.
- 18) Joo E, et al : Inhibition of gastric inhibitory polypeptide receptor signaling in adipose tissue reduces insulin resistance and hepatic steatosis in high-fat diet-fed mice. *Diabetes* 66 : 868-879, 2017.