

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Progress in Medicine (2011.06) 31巻6号:1523～1526.

【インクレチン関連薬登場から1年-その治療効果と安全性を探る-】
今後の開発動向
GIP関連製剤の治療への可能性

藤田征弘, 羽田勝計



インクレチン関連薬登場から1年
—その治療効果と安全性を探る—



藤田 征弘

6. 今後の開発動向

5) GIP関連製剤の治療への可能性

Fujita Yukihiko
藤田 征弘

Haneda Masakazu
羽田 勝計*

*旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野

はじめに

インクレチンであるGIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) と GLP-1 (glucagon-like peptide-1) は、主として小腸から分泌される腸管ホルモンで、糖質や脂質といった食事由来の刺激により、主として小腸のK細胞 (GIP) とL細胞 (GLP-1) から門脈血中に分泌され、膵臓ランゲルハンス島のβ細胞からそれぞれのG蛋白共役性受容体を介して、血糖依存性にインスリンの合成および分泌を促進する。インクレチン関連薬であるDPP-4阻害薬が2009年末より上市され、GLP-1受容体作動薬が2010年より実臨床で使用され、糖尿病治療のパラダイムシフトとして期待されている。DPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬の違いは、DPP-4阻害薬はインクレチンが内因性であるのと同時に、GLP-1のみでなくGIPの不活化を阻害するためGIP作用も発揮されることである。

非糖尿病の健常者ではGIPがインクレチン効果の約半分を担っているが、糖尿病患者ではGIPのインクレチン効果が低下しており、治療目的には適していないという報告もあり、'GIP関連製剤' は、'GLP-1関連製剤' に比較して臨床応用には至っていない。

本稿では、GIPの最新の知見を紹介し、'GIP関連製剤' の今後の可能性を概説する。

GIP: to Be or Not to Be

GIPは、膵β細胞に対してはほぼGLP-1とほぼ同じような作用、つまりインスリン分泌、インスリンの生

合成、β細胞保護作用などが報告されている。一方、膵臓以外では、GIPとGLP-1は作用が異なる。GLP-1は視床下部の摂食中枢や満腹中枢に働いて食欲を低下させ、また胃排泄時間を延長させることで体重減少へ働く。一方、GIPは脂肪細胞での遊離脂肪酸の取り込みや脂肪の合成に関わっており、いわゆる'lipogenesis'へ働き、体重増加へつながることが懸念されている¹⁾。したがって、GIPを治療として用いるには2つの手段、つまりGIPの"良い"作用を促進する—インスリン分泌作用などを期待するか、"悪い"作用を打ち消す—GIP作用を抑え肥満を軽減するという全く別の方向の治療戦略が考えられる (図1)。

ここで、あらためてGIPの膵作用と膵外作用についてまとめる¹⁾。GIP受容体はG蛋白質共役受容体で、3量体GTP結合蛋白と共役してアデニル酸シクラーゼを活性化させ、膵β細胞内cAMP濃度を上昇させる。上昇した細胞内cAMPは、主にPKA (protein kinase A) 依存性の経路と非依存性の経路でインスリン分泌を促進させる。cAMPの上昇は、caspase-3の抑制やp38 MAPKを介して膵β細胞 (*in vitro*) のsurvivalに関与している。さらにGIPは、Aktを介してFoxO₁をリン酸化させ、FoxO₁を核内から細胞質へ移行させることで、Baxを減少させBcl-2を上昇させることで膵β細胞保護へ働くことが知られており、これは糖尿病モデル動物でも確認されている²⁾。一方で、STZモデルを使った研究では、GLP-1に比較し、GIPは膵β細胞へのアポトーシス抑制効果が中程度であるが、増殖作用はほとんど認めなかったとの報告もある。

内因性のGIPは非糖尿病患者では、インクレチン効果

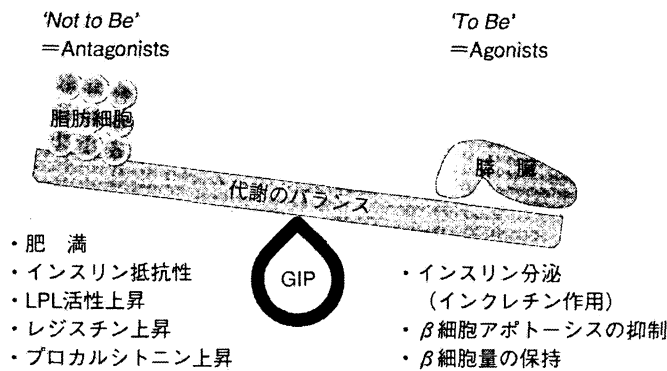


図1 GIP ; To be or Not to Be

の半分またはそれ以上を占めるが、糖尿病患者ではその割合が低いとされている。また、外因性のGIPによるインスリン分泌促進効果は非常に低下している。その原因として動物モデルでは、膵β細胞の細胞膜におけるGIP受容体の発現が低下していることが理由に挙げられている。一方で、血糖コントロールをある程度改善することでGIPの分泌促進効果は改善するとされ、また糖尿病患者にスルフォニル尿素薬(SU薬)と同時にGIPを静脈内投与することでインスリン分泌が相乗的に改善することが報告されている³⁾。膵β細胞特異的にdominant-negativeなGIP受容体を発現するマウスでは、若齢では耐糖能に異常がないが、加齢とともにインスリン分泌が低下し膵β細胞量も著減することから、GIPが膵β細胞量の保持に重要であることが示唆されている⁴⁾。

膵外作用としては、脂肪細胞における脂肪合成と骨形成がある¹⁾。GIP受容体欠損マウスでは、高脂肪食負荷による肥満を起さず、エネルギー消費を増加させ、むしろ高血糖が是正される。さらに、肥満モデルのob/obマウスは、GIP受容体欠損マウスとの掛け合わせにより41%の体重減少と脂質異常の改善も報告されている⁵⁾。GIPはインスリン存在下にp38 MAPKやJNKを介してレジスチンを分泌させる⁶⁾。さらに、培養脂肪細胞や肥満糖尿病モデルで、LPL活性を上昇させ、中性脂肪の蓄積を促す。ただし、ヒトでのGIPの脂質代謝、肥満形成の役割については明らかではない。肥満を伴う糖尿病患者では、運動による体重減少により経口ブドウ糖負荷による耐糖能、Cペプチドの分泌反応が改善し、GIPの分泌が著明増加する⁷⁾。

GIP拮抗薬

GIPの作用を抑えて肥満を伴う糖尿病を治療しようという戦略は、GIPのインクレチン作用を利用するのではなく、脂肪細胞での作用を抑制することで体重減少やインスリン抵抗性を解除するという発想である。GIPの拮抗薬は、3番目のグルタミン酸をプロリン(Pro(3)GIP)へ置換することで得られる。マウスをPro(3)GIPで50日治療することで、高脂肪食負荷による肥満やインスリン抵抗性を改善させた。さらに、食事負荷による耐糖能も改善させている⁸⁾。また、DPP-4による分解を避け血中有効濃度を保つため、polyethylene glycolに結合させたPro(3)GIPでは、ob/obマウスでの高インスリン血症や耐糖能をPro(3)GIP単独に比較してさらに改善させた⁹⁾。

GIPシグナルの遮断にはほかの方法を用いた検討もある。GIPの抗体をob/obマウスに投与した検討では、単回投与ではインスリン分泌低下に伴う耐糖能の悪化を認めた。しかし、56週にわたり投与することで、体重には差を認めなかったが、ブドウ糖によるインスリン分泌の低下はなく耐糖能が改善した¹⁰⁾。

一方、興味深い試みとしてGIPに対する‘免疫療法’が挙げられる。GIPをウイルス様分子に結合させて抗原として投与し、抗体を産生させた。この療法により、高脂肪食誘発の肥満を抑制したが、耐糖能には悪影響を与えなかった¹¹⁾。一方、別の方法での検討で、GIP免疫療法で、ラットにおいて自発運動が低下し、脳でのブドウ糖代謝が抑制された。したがって、GIP免疫療法は脳機能や行動への影響を考慮する必要がある¹²⁾。

GIP作動薬

GIPのインクレチン作用は2型糖尿病患者で低下しているとされているが、そのインクレチン効果に期待する検討も多い。種々のアミノ酸を置換することでDPP-4抵抗性のTyr(1)-glucitol GIPを作成し、正常ラットでより糖負荷に対するインスリン分泌を促進した。また、*ob/ob*マウスでN-acetyl-GIPやN-pyroglutamyl-GIPが、GIPそのものよりインスリン分泌を促進させて、糖負荷後血糖を改善させた。別のDPP-4抵抗性GIPであるD-Ala(2)-GIPは、正常および肥満糖尿病モデル(Vancouver Diabetic Fatty(VDF)ラット)で、native GIPに比較してインスリン分泌の亢進糖負荷後耐糖能の改善を認めている。いずれにしても、DPP-4抵抗性で、血中濃度を薬理的濃度に保つことが必要であろう¹³⁻¹⁵⁾。

GIPは、ProGIPからPC1/3(prohormone convertase)でGIP₁₋₄₂へプロセッシングされる。GIP受容体への結合には、アミノ酸配列のうち6から30番が重要であると報告されている。灌流豚の検討では、C末端が短縮したGIP₁₋₃₀はGIP₁₋₄₂と同等のインスリン分泌促進作用が示されている。一方、興味深いことにC末端が短縮したshort-form GIPが膵α細胞や小腸の内分泌細胞から分泌されていることが明らかになった。このshort-form GIPは、ProGIPがPC2にてプロセッシングを受けて、分泌される。さらに単離膵島に中和抗体を用いた検討で、short-form GIPは、パラクリン的に糖依存性のインスリン分泌に関わっていることが示された¹⁶⁾。

Widenmaierらは、DPP-4抵抗性short-form GIP(D-Ala(2)-GIP₁₋₃₀)を用いて、様々な糖尿病モデル動物で高血糖への進展を抑制し得るか検討した¹⁷⁾。その結果、D-Ala(2)-GIP₁₋₃₀はVDFラットの膵β細胞のアポトーシスを低下させ、STZマウスやZucker diabeticラットで膵β細胞量を保持してインスリン分泌や耐糖能を改善させた。一方、懸念される体重増加は認めなかった。GIPは脂肪合成に関わるLPL活性を上げるが、short-form GIPはその作用が小さかった。したがって、今後DPP-4抵抗性short-form GIPを用いた糖尿病治療が実用化される可能性も期待されよう。

おわりに

GIPは、代謝において二面性があり、どちらを治療に用いるかは患者背景で変わってくる可能性がある。GIP

関連薬は未だ動物での検討だけで、これがそのままヒトに応用できるかわからない部分も多い。この分野の、さらなる研究の発展や臨床的な裏付けが今後必要となるであろう。

文献

- 1) Baggio LL, Drucker DJ : Biology of incretins : GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007 ; **132** : 2131-2157.
- 2) Kim SJ, Winter K, Nian C, et al : Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) stimulation of pancreatic beta-cell survival is dependent upon phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (PKB) signaling, inactivation of the forkhead transcription factor Foxo1, and down-regulation of bax expression. *J Biol Chem* 2005 ; **280** : 22297-22307.
- 3) Aaboe K, Knop FK, Vilsboll T, et al : KATP channel closure ameliorates the impaired insulinotropic effect of glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; **94** : 603-608.
- 4) Renner S, Fehlings C, Herbach N, et al : Glucose intolerance and reduced proliferation of pancreatic beta-cells in transgenic pigs with impaired glucose-dependent insulinotropic polypeptide function. *Diabetes* 2010 ; **59** : 1228-1238.
- 5) Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, et al : Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 2002 ; **8** : 738-742.
- 6) Kim SJ, Nian C, McIntosh CH : Resistin is a key mediator of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) stimulation of lipoprotein lipase (LPL) activity in adipocytes. *J Biol Chem* 2007 ; **282** : 34139-34147.
- 7) Solomon TP, Haus JM, Kelly KR, et al : Improved pancreatic beta-cell function in type 2 diabetic patients after lifestyle-induced weight loss is related to glucose-dependent insulinotropic polypeptide. *Diabetes Care* 2010 ; **33** : 1561-1566.
- 8) McClean PL, Irwin N, Cassidy RS, et al : GIP receptor antagonism reverses obesity, insulin resistance, and associated metabolic disturbances induced in mice by prolonged consumption of high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007 ; **293** : E1746-E1755.
- 9) McClean PL, Irwin N, Hunter K, et al : (Pro(3))GIP [mPEG] : novel, long-acting, mPEGylated antagonist of gastric inhibitory polypeptide for obesity-diabetes (diabesity) therapy. *Br J Pharmacol* 2008 ; **155** : 690-701.
- 10) Irwin N, McClean PL, Patterson S, et al : Active immunisation against gastric inhibitory polypeptide (GIP) improves blood glucose control in an animal model of obesity-diabetes. *Biol Chem* 2009 ; **390** : 75-80.
- 11) Fulurija A, Lutz TA, Sladko K, et al : Vaccination against GIP for the treatment of obesity. *PLoS One*

- 2008 ; 3 : e3163.
- 12) Tian JQ, Wang Y, Lin N, et al : Active immunization with glucose-dependent insulinotropic polypeptide vaccine influences brain function and behaviour in rats. *Scand J Immunol* 2010 ; 72 : 1-7.
 - 13) O'Harte FP, Mooney MH, Flatt PR : NH₂-terminally modified gastric inhibitory polypeptide exhibits amino-peptidase resistance and enhanced antihyperglycemic activity. *Diabetes* 1999 ; 48 : 758-765.
 - 14) O'Harte FP, Gault VA, Parker JC, et al : Improved stability, insulin-releasing activity and antidiabetic potential of two novel N-terminal analogues of gastric inhibitory polypeptide : N-acetyl-GIP and pGlu-GIP. *Diabetologia* 2002 ; 45 : 1281-1291.
 - 15) Hinke SA, Gelling RW, Pederson RA, et al : Dipeptidyl peptidase IV-resistant [D-Ala(2)]glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) improves glucose tolerance in normal and obese diabetic rats. *Diabetes* 2002 ; 51 : 652-661.
 - 16) Fujita Y, Wideman RD, Asadi A, et al : Glucose-dependent insulinotropic polypeptide is expressed in pancreatic islet alpha-cells and promotes insulin secretion. *Gastroenterology* 2010 ; 138 : 1966-1975.
 - 17) Widenmaier SB, Kim SJ, Yang GK, et al : A GIP receptor agonist exhibits beta-cell anti-apoptotic actions in rat models of diabetes resulting in improved beta-cell function and glycemic control. *PLoS One* 2010 ; 5 : e9590.

GIP-Related Agents : New Possibility to Treat Diabetes

Yukihiro Fujita and Masakazu Haneda*

*Division of Metabolism and Biosystemic Science, Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical University

Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) is a gut peptide, which modulates insulin secretion from pancreatic beta cells in glucose-dependent manner. GIP also affects adipose tissues to accumulate fat. In this review, two strategies are discussed ; GIP antagonists and GIP agonists to treat diabetes. GIP antagonists are expected to reduce body weight and insulin resistance, while GIP agonists are expected to improve insulin secretion and beta cell function. Further studies are required to prove efficacy of these two strategies.