

ホルモンの発見と精製の歴史

グルカゴン、GIP、GLP-1

グルカゴン、GIP、GLP-1の発見から臨床応用まで

執筆者

稲垣 暢也

公益財団法人田附興風会 医学研究所北野病院 理事長

山田 祐一郎

関西電力病院 副院長

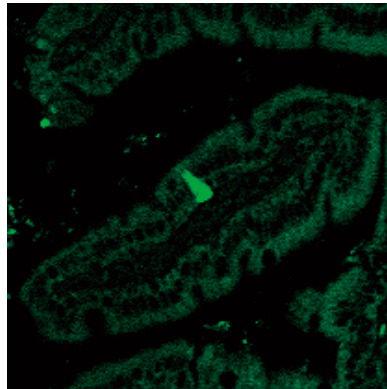
清野 裕

関西電力病院 総長／関西電力医学研究所 所長

インスリンの発見から2年後の1923年に Charles Kimbal 博士と John Murlin 博士は、膵臓抽出物からインスリンを精製する過程で、血糖値上昇作用を有する成分の存在を発見し、glucagon (glucose + agonist)：グルカゴンと名付けた。その後、Eli Lilly社の Alfred Staub 博士や William W. Bromer らにより、1953年に精製・結晶化、1957年にアミノ酸配列が決定された。そして、1959年に抗グルカゴン抗体を作成した Roger Unger 博士は、Solomon Berson 博士の協力を得て、1959年に世界初のラジオイムノアッセイ (RIA) による血中グルカゴン濃度の測定法を確立した。

グルカゴン・セクレチンファミリーには、グルカゴンのほか GIP と GLP-1 が属する。GIP は 1969～71 年に John Brown 博士らが小腸から精製しアミノ酸配列を明らかにした。当初は胃酸分泌抑制ホルモン (gastric inhibitory polypeptide : GIP) として報告したが、1973年に血糖依存的にインスリン分泌を促進する作用を有することから glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) と改名した。合成 GIP が血糖依存性にインスリン分泌を促進することを確認した我々のグループは、1987年に cDNA 構造を、1989年にヒト遺伝子構造を決定した。一方、GLP-1 (glucagon-like peptide-1) のアミノ酸配列は、1983年の Graeme I. Bell 博士らによるグルカゴンの遺伝子ならびに前駆体の構造決定によって明らかにされた。

その後 Daniel J. Drucker 博士や我々のグループ等により GIP と GLP-1 が主要なインクレチンであることが証明され、DPP-4 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬や GIP/GLP-1 受容体作動薬の臨床応用につながった。グルカゴンは、緊急低血糖時の救急治療や消化管運動抑制作用を利用した内視鏡検査補助薬などに用いられてきたが、最近 GLP-1/グルカゴン受容体作動薬や GIP/GLP-1/グルカゴン受容体作動薬の開発が進んでいる。



GIP・GFPノックインマウスにおいて可視化された小腸上皮のGIP分泌細胞