

トピックス

GIPと肥満

京都大学大学院医学研究科病態代謝栄養学

宮脇 一真, 山田祐一郎, 清野 裕

はじめに

1962年, 遺伝学者Neelによって提唱された節約遺伝子説は, 摂取エネルギーの効率よい蓄積を促進する遺伝子機能が, 文明発達とともに肥満や糖尿病の増加をもたらしているという学説である¹²⁾.

Gastric inhibitory polypeptide(GIP)は, 栄養素, 特に脂質の消化吸収を引き金としK細胞より分泌され, 膵細

胞からのインスリン分泌を増強する消化管ホルモンである³⁻⁷⁾. われわれは, このホルモンが高脂肪摂取下において肥満を促進する節約遺伝子であることを示す.

GIP受容体欠損マウスと肥満

1. 高脂肪食による肥満への影響

野生型マウスに高脂肪食を負荷すると血中GIPは亢進する(図1a). われわれは, こうしたGIPの生理的意義を解

明するため, 野生型およびGIP受容体欠損マウス⁸⁾に7週齢から50週齢まで高脂肪食を負荷し, 体重変化に与える影響を検討した. 野生型マウスでは高脂肪食により25週齢を過ぎたころから有意に体重増加を認め, 50週齢では35%体重が増加した(図1b).ところがGIP受容体欠損マウスでは, 高脂肪食を負荷しても体重増加を呈さなかった(図1c).そこで各群における内臓脂肪を比較検討した(図1d).通常食群では野生型, GIP受容体欠損マウス間で内臓脂肪の蓄積に差を認めなかったが, 高脂肪食群では野生型マウスに顕著な蓄積を認めた.しかしながらGIP受容体欠損マウスでは通常食群と同程度の内臓脂肪しか蓄積していなかつた.

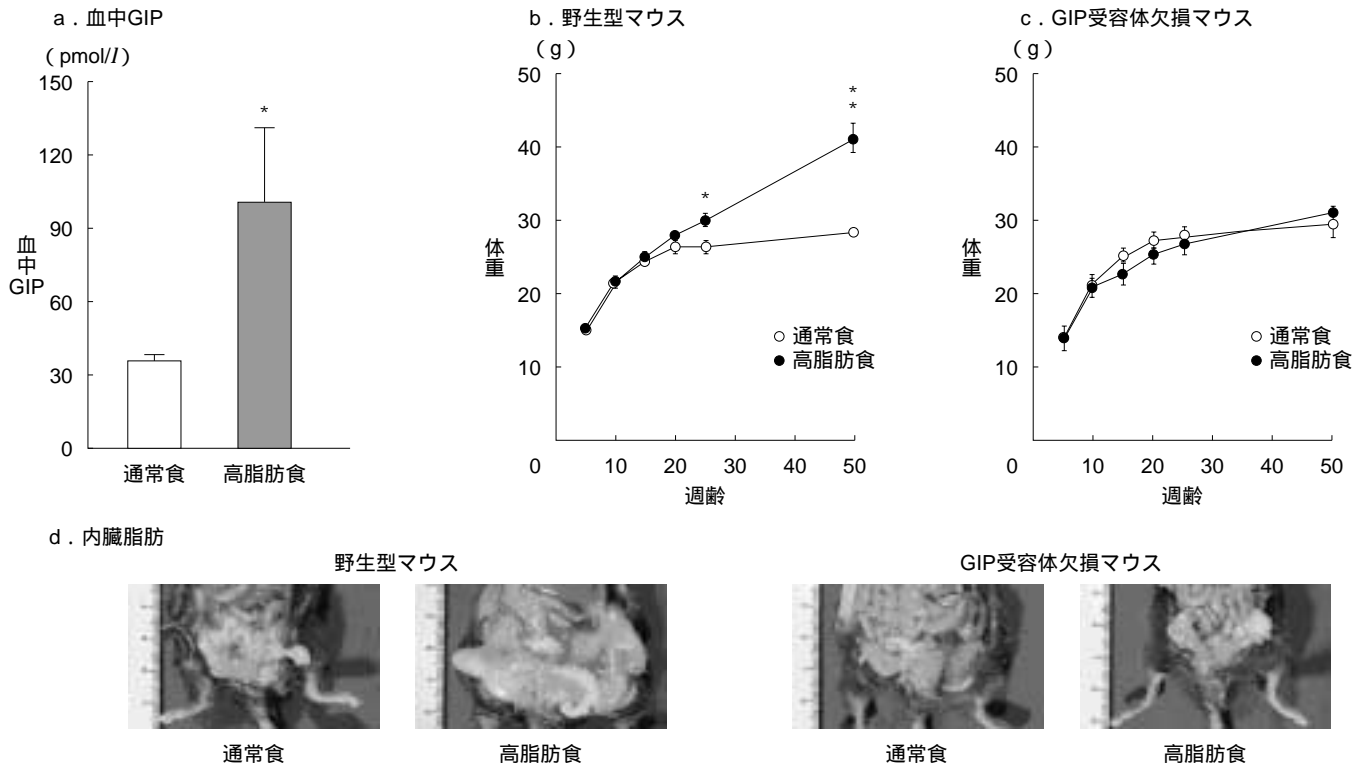


図1 高脂肪食によるGIPと体重の変化
*p < 0.05, **p < 0.005.

GIPと肥満

a. RT-PCR 法によるGIP受容体の発現

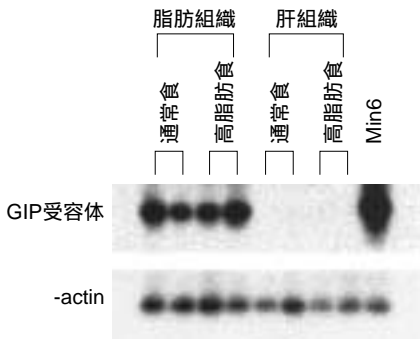
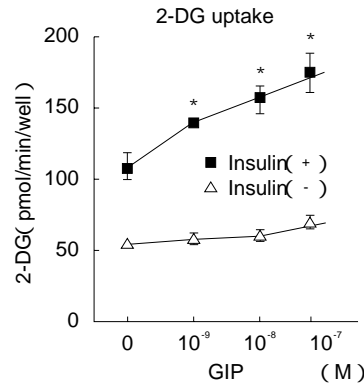


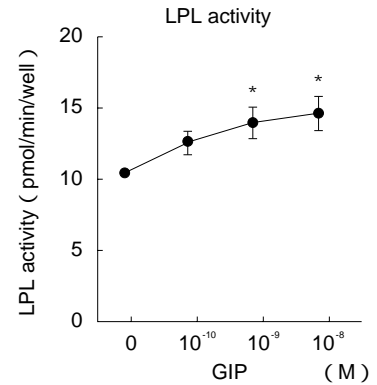
図2 GIPの脂肪細胞に対する作用

* $p < 0.05$.

b. 3T3-L1脂肪細胞における2-deoxy-D-glucose (2-DG)の取り込み



c. 3T3-L1脂肪細胞におけるlipoprotein lipase (LPL)の活性化



2. 高脂肪食によるGIP分泌への影響と脂肪細胞での受容体の発現

GIP受容体は、膵細胞のみならず脂肪組織にも強く発現していることから(図2a), GIPによる脂肪組織への直接作用を検討した. 3T3-L1脂肪細胞では, インスリン存在下においてGIPは濃度依存的に2-deoxy-D-glucoseの取り込みを促進した(図2b). 同様に, ヘパリンにより遊離するlipoprotein lipaseの活性を促進した(図2c). このような, GIPの脂肪細胞に対する直接作用は, 高インスリン血症とともに肥満を促進するものと考えられた.

3. モデル

これらの結果をもとにGIPを介した肥満形成のメカニズムを図に示す(図3). GIP機能正常時には, 高脂肪食の負荷により亢進したGIP分泌は, 高インスリン血症のみならず, 脂肪細胞への栄養素の取り込みを促進し, 肥満を惹起させる. 一方, GIPシグナルが遮断されている場合は, インスリン分泌不全から耐糖能異常を引き起こすものの, 肥満は惹起されない. 以上のことから, GIPは脂肪細胞へのエネルギー蓄積を促進し, 高脂肪食による肥満を誘発する節約遺伝子と考えられた.

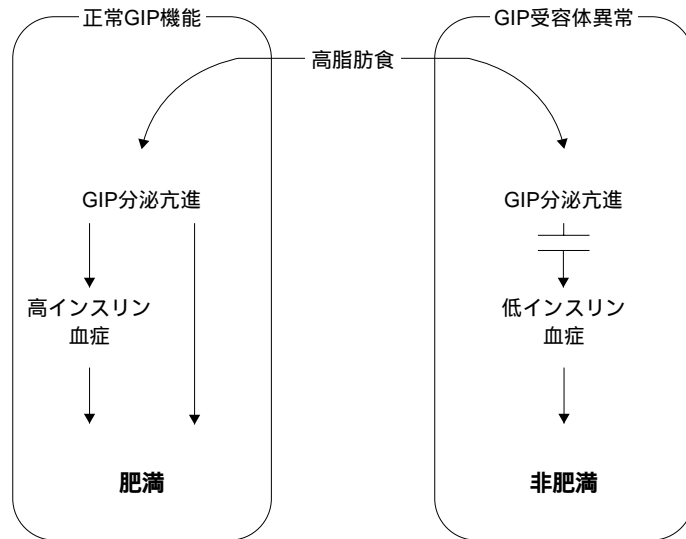


図3 高脂肪食によるGIPシグナルを介した肥満形成メカニズム

おわりに

肥満に関する研究は脂肪細胞自体の分化増殖メカニズムや摂食行動に対する研究を中心として進められてきたが⁹⁻¹²⁾, 消化管と脂肪組織の間の機能協働も肥満形成に大きな役割を担っていることが明らかとなり, 今後の新しい抗肥満薬の開発につながる可能性も示された.

文献

1) Neel JV : Diabetes mellitus: A thrifty genotype rendered detri-

mental by progress. Am J Hum Genet 1962, 14 : 353-362.

2) Neel JV : The "thrifty genotype" in 1998. Nutr Rev 1999, 57 : S2-9.

3) Brown JC, Mutt V, Pederson RA : Further purification of a polypeptide demonstrating enterogastrone activity. J Physiol 1970, 209 : 57-64.

4) Hampton SM, Kwasowski P, Tan K, et al. : Effect of pretreatment with a high fat diet on the gastric inhibitory polypeptide and insulin responses to oral triolein and glucose in rats. Diabetologia 1983, 24 : 278-281.

5) Takeda J, Seino Y, Tanaka K, et al. : Sequence of an intestinal cDNA

- encoding human gastric inhibitory polypeptide precursor. Proc Natl Acad Sci USA 1987, 84 : 7005-7008 .
- 6) Inagaki N, Seino Y, Takeda J, et al. : Gastric inhibitory polypeptide : Structure and chromosomal localization of the human gene. Mol Endocrinol 1989, 3 : 1014-1021.
- 7) Pederson RA : In Gut peptides. Walsh, JH & Dockray GJ ed. Biochemistry and physiology, Raven Press, New York, 217-260, 1994 .
- 8) Miyawaki K, Yamada Y, Yano H, et al. : Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis : A study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice. Proc Natl Acad Sci USA 1999, 96 : 14843-14847 .
- 9) Kubota N, Terauchi Y, Miki H, et al. : PPAR gamma mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. Mol Cell 1999, 4 : 597-609 .
- 10) Anand A, Chada K : *In vivo* modulation of Hmgic reduces obesity. Nat Genet 2000, 24 : 377-380 .
- 11) Smith SJ, Cases S, Jensen DR, et al. : Obesity resistance and multiple mechanisms of triglyceride synthesis in mice lacking Dgat . Nat Genet 2000, 25 : 87-90 .
- 12) Spiegelman BM, Flier JS : Adipogenesis and obesity: Rounding out the big picture. Cell 1996, 87 : 377-389 .