

<特集「内分泌疾患 update」>

インクレチン

長谷川 剛 二*

京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学

Incretin

Goji Hasegawa

*Department of Endocrinology and Metabolism,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

「インクレチン」とは、食事摂取に伴い消化管から分泌され、膵β細胞に作用してインスリン分泌を促進するホルモンの総称である。glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) と glucagon-like peptide-1 (GLP-1) が重要なインクレチンとされている。GIP, GLP-1に関するこれまでの研究の結果、グルコース濃度依存性インスリン分泌増強作用だけではなく、グルカゴン分泌抑制作用、膵β細胞増殖作用、胃排泄抑制作用などの多面的な膵作用、膵外作用が報告されている。また、インクレチン関連薬の創薬が進み、Dipeptidyl peptidase-4 阻害薬と GLP-1 受容体作働薬が2型糖尿病治療薬として臨床使用され、糖尿病治療に進歩をもたらした。

キーワード：インクレチン, GLP-1, GIP, DPP-4 阻害薬, GLP-1 受容体作働薬。

Abstract

Incretin is a general term of insulinotropic hormones which are secreted from intestinal endocrine cells after food ingestion. Incretin hormones include glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), and their insulinotropic effect is characterized by glucose dependency. Other than incretin effect, the experimental studies on GLP-1 and GIP have demonstrated the pleiotropic effects in pancreas and the extrapancreatic effects, such as suppression of glucagon secretion, pancreatic β-cell proliferation, and inhibition of gastric emptying. The strategies of use of incretin in diabetes include the use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and exogenous GLP-1 substitution. These incretin-based therapies have brought about great progress in treatment of type 2 diabetes.

Key Words: Incretin, GLP-1, GIP, DPP-4 inhibitor, GLP-1 receptor agonist.

平成25年12月6日受付

*連絡先 長谷川剛二 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
goji@koto.kpu-m.ac.jp

インクレチンとは？

「インクレチン」とは、食事摂取に伴い消化管から分泌され、膵 β 細胞に作用してインスリン分泌を促進するホルモンの総称である（INCRETIN: INtestine seCRETion INSulinの略語）（図1a）。インクレチンの概念は100年以上前から誕生しており、探索の結果1970年に glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)、1983年に glucagon-like peptide-1 (GLP-1) が発見された¹⁾。現在、この2つのホルモンが重要なインクレチンとされているが、他に血管作動性腸管ポリペプチド、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド、ガストリン放出ペプチド、コレシストキニンがある²⁾。

食事摂取に伴い GIP は上部小腸に存在する K 細胞から、GLP-1 は下部小腸に存在する L 細胞から分泌される。すなわち、食後の血糖は血液中に吸収された栄養素による直接刺激とインクレチン作用による膵 β 細胞からのインスリン分泌により制御されている（図1a, b）¹⁾。この GIP、GLP-1 によるインスリン分泌増強作用はグル

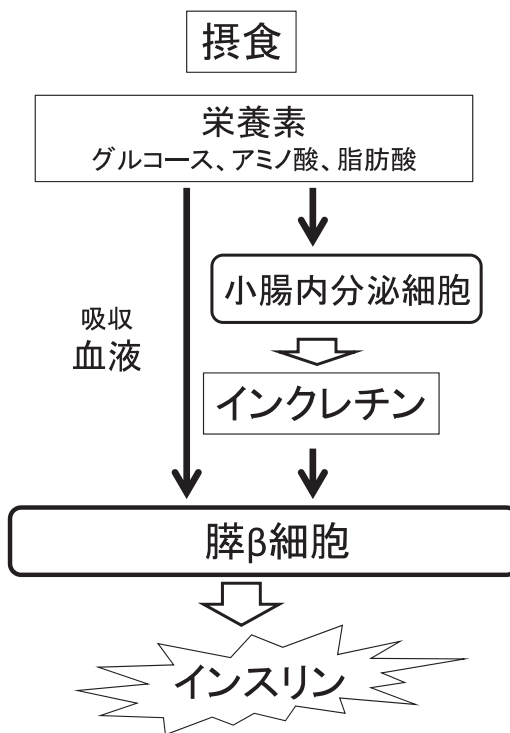


図1a

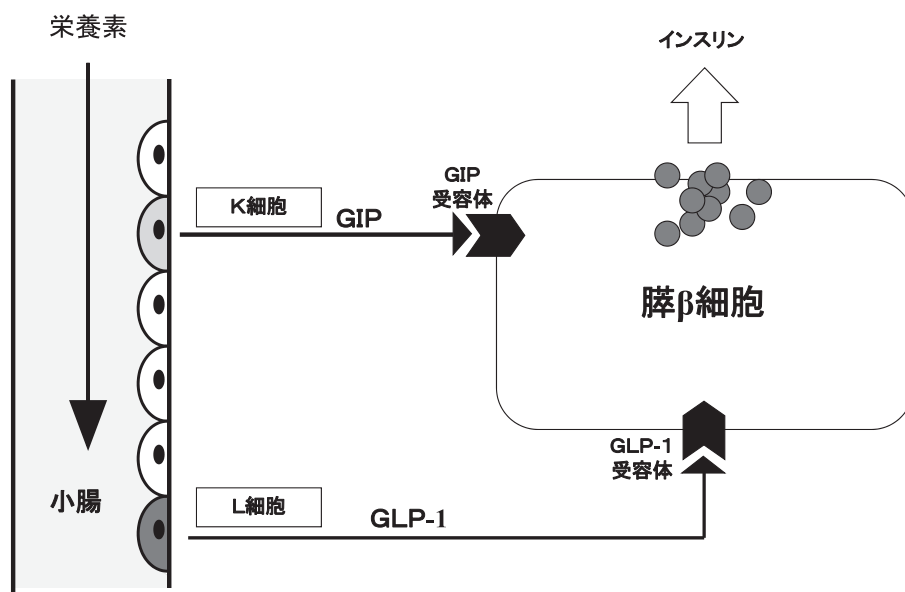


図1b

図1 a. 摂食後のインスリン分泌. b. 腸管内分泌細胞からのインクレチン分泌と作用.

コース濃度依存性であり，血中グルコース濃度が低い時には発揮されない。また，インクレチン作用以外にGIPについては脂肪，骨，中枢神経への作用，GLP-1については消化管，中枢神経，心臓，血管への作用，さらに膵 α 細胞からのグルカゴン分泌抑制作用が知られている。

インクレチンの分泌機序

血中GIP濃度は食事摂取直後（数分～15分）から上昇し数時間高値が持続する。この反応は栄養素が上部小腸に存在するK細胞を直接刺激した結果と理解できる。しかし，GLP-1の血中濃度上昇もGIPと同様に食事摂取直後から上昇し数時間高値を維持することが示されており，主に遠位回腸，結腸に存在するL細胞の直接刺激だけでは説明できない³⁾。この点については摂食に伴う上部小腸からの液性因子，自律神経経路や，十二指腸や空腸に存在する一部のL細胞の直接刺激がGLP-1分泌の初期相を担っていると考えられている⁴⁾⁵⁾。

栄養素によるインクレチン分泌機構の詳細は未だ明らかになっていない。糖質はGIP, GLP-1の分泌を強力に促進する。小腸細胞のsodium-

dependent glucose transporter-1を介したグルコースとNa⁺の流入が糖の代謝を介することなくインクレチン分泌を惹起すると考えられている⁶⁾。脂質によるインクレチン分泌促進は中性脂肪から分解された遊離脂肪酸による。遊離脂肪酸によるインクレチン分泌刺激は小腸細胞のGタンパク質共役型受容体を介すると考えられている⁷⁾。タンパク質のインクレチン分泌刺激は，ある種のアミノ酸がNa⁺との共役輸送により，あるいはアミノ酸自体により活動電位を生じることで引き起こされることが細胞実験レベルで示されている⁸⁾。また，胆汁酸がGタンパク質共役型受容体を介してGLP-1分泌を促進することが示された⁹⁾。

インクレチンの作用

GIP, GLP-1に関する多くの基礎研究，臨床研究の結果，膵 β 細胞からインスリン分泌を促進するインクレチン作用だけではなく，膵外作用を含めた多面的な作用が報告されている（図2）。

1. インスリン分泌増強作用

グルコースが膵 β 細胞に取り込まれ代謝され

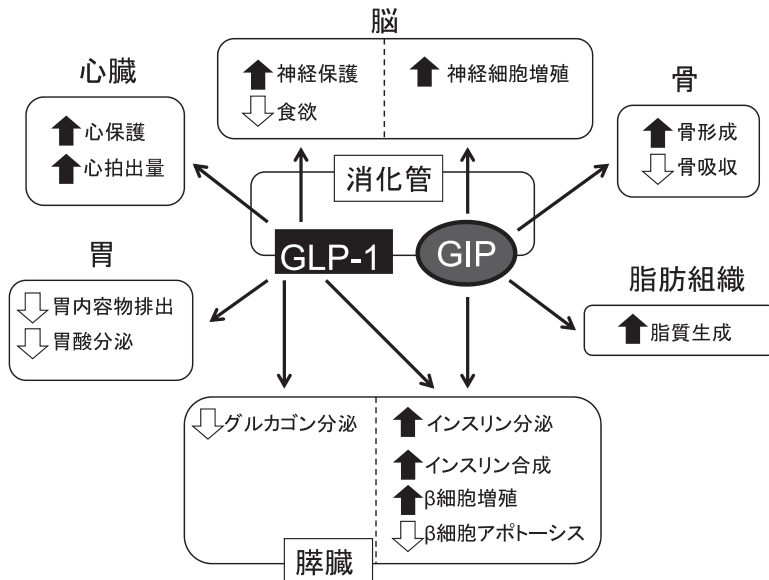


図2 GLP-1, GIPの膵作用と膵外作用.

ると細胞内の ATP 濃度が上昇し、細胞膜上に存在する ATP 感受性カリウムチャネル (K_{ATP} チャネル) を閉鎖する。 K_{ATP} チャネルの閉鎖により β 細胞は脱分極し、電位依存性 Ca チャネルが活性化することによって、細胞外から Ca イオンが流入し、インスリン顆粒の開口放出が起こる。これがインスリン分泌促進の惹起経路である。一方、GIP や GLP-1 が G タンパク質共役型受容体に作用し細胞内の cAMP 濃度が上昇すると Ca イオンの作用が増強されインスリン分泌が増幅される。すなわち、インクレチンはインスリン分泌の増幅経路を刺激する (図 3a)¹⁰。この増幅作用は、グルコースが代謝され惹起経路が働いている時のみ生じ、血糖が低い時は起こらない。このようにインクレチンによるインスリン分泌増強はグルコース濃度依存性であるが、その詳細なメカニズムは明らかにされていない。上記の分泌増強経路は Protein A kinase (PKA) 依存経路が想定されていたが、cAMP 結合蛋白質である Epac2 (Exchange protein activated by cAMP2) を介する PKA 非依存性経路の関与も報告されている¹⁰。これらのホルモン効果に加えて、GLP-1 の食後早期のインクレチン作用は、肝門脈領域で迷走神経求心線維により感受され、中枢神経を介した迷走神経遠心路を出力系とする神経反射性機序の関与が示されている (図 3b)。GIP にはこのような作用はない¹¹。

2. グルカゴン分泌抑制作用

グルカゴンはインスリンに拮抗するホルモンであり、糖尿病状態では食後の奇異性上昇が認められ、糖尿病の病態の 1 つとして重要視されている。グルカゴン分泌は GLP-1 によって抑制される。しかし、その機序はまだ解明されておらず、GLP-1 の膵 α 細胞への直接作用、膵 β 細胞や膵 δ 細胞を介する作用、中枢神経を介した神経反射性機序などが考えられている¹²。

3. 膵 β 細胞増殖作用

GIP、GLP-1 はともにインスリン分泌を増強するのみならず、膵 β 細胞の分化と増殖を促進し、細胞量を増加させる作用がある。そのシグナル伝達メカニズムは、cAMP 濃度の上昇を介した PKA の活性化による cAMP response element

binding protein (CREB)、Insulin receptor substrate 2 (IRS-2)、Protein kinase B (PKB)などを介する経路など種々の経路が報告されている。また、膵 β 細胞のアポトーシスを抑制する作用も確認されている¹³。これらの膵 β 細胞保護/増殖作用は、糖尿病治療への応用として期待されている。

4. 胃排泄抑制作用

GLP-1 の静脈投与により胃排泄抑制がみられる。また、L 細胞が多く存在する下部小腸に栄養素が到達すると胃排泄が抑制される現象が知られており、GLP-1 がこの介在因子である可能性が示唆されている。GLP-1 の胃排泄抑制機序は、門脈領域で迷走神経求心線維により感受される中枢神経を介した神経反射性機序であることが知られている¹⁴。

5. 食欲抑制作用

動物実験において、GLP-1 は静脈内、脳室内のいずれの投与でも摂食を抑制する。したがって、GLP-1 による食欲抑制機序は、迷走神経求心線維を介する効果と中枢神経に対する直接効果が考えられている。GLP-1 受容体が視床下部に存在することが証明されており、求心性迷走神経シグナルが延髄孤束核から視床下部へ投射される GLP-1 含有線維を介して (GLP-1 が神経伝達物質として作用) 食欲調節に関わっていると考えられている¹⁵。一方、末梢に投与された GLP-1 は血液—脳関門を欠く脳弓下器官、延髄最後野に直接作用する可能性も示されている¹⁶。また、先に述べた胃排泄抑制作用が二次的に食欲抑制に関与すると考えられる。

6. 心血管系、骨、脂肪組織への作用

GLP-1 受容体は、心筋細胞、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞にも存在する。しかしながら、心血管系への直接的作用は GLP-1 レセプターの活性化とは異なる未知の経路によって調節されていることが示されている¹⁷。

動物実験レベルで GLP-1 による心臓収縮力増加作用 (変力作用)、虚血心筋の保護作用が証明されており、小規模ながらヒトを対象とした臨床研究がすでに行われている¹⁸。血管内皮に対しては eNOS を介して NO 産生を高め血管拡

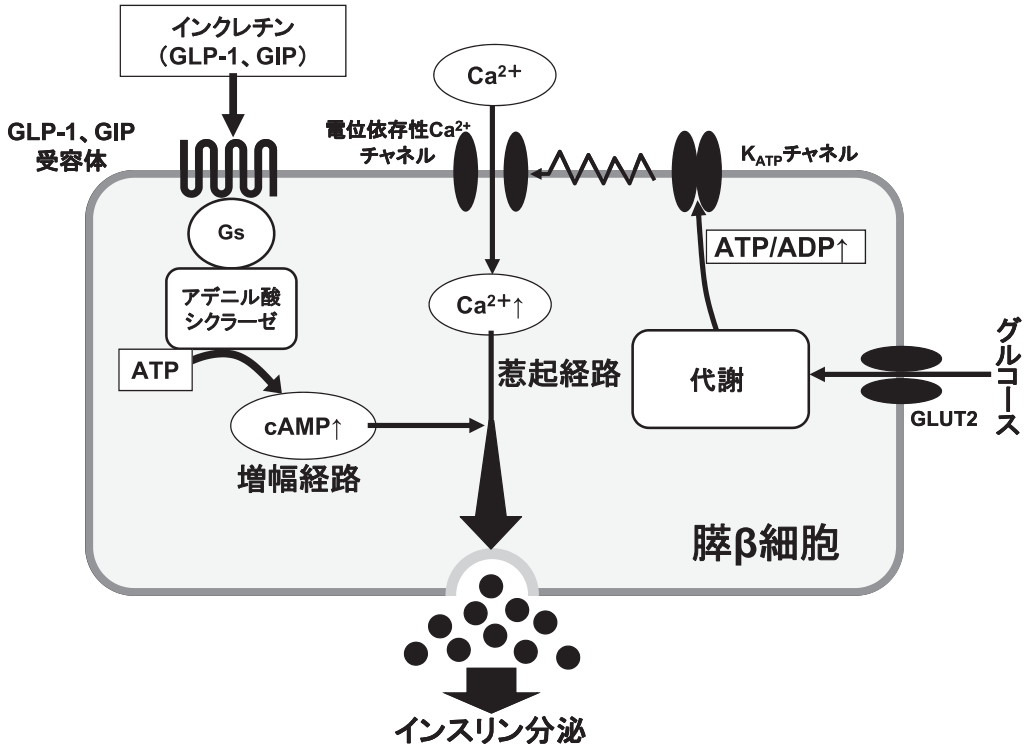


図 3a

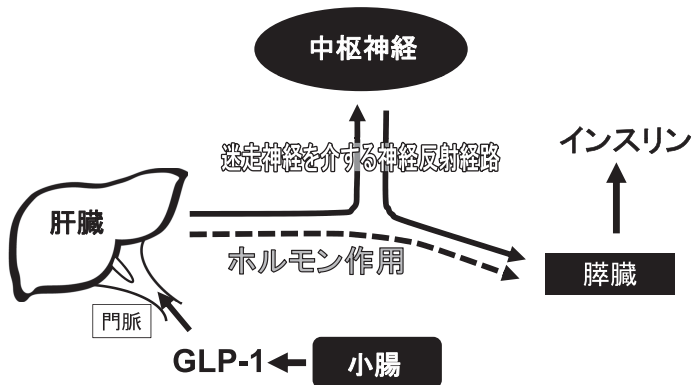


図 3b

図 3 a. 膵β細胞におけるインクレチン (GLP-1, GIP) 受容体を介したグルコース濃度依存性インスリン分泌増強機序. b. GLP-1のホルモン作用と神経反射経路によるインスリン分泌.

張性に作用する¹⁷⁾. また、酸化ストレスなどによる内皮細胞傷害に対する保護・修復作用も報告されている¹⁹⁾. 血管平滑筋細胞に対しては増殖抑制作用が報告されている²⁰⁾.

骨芽細胞に GIP 受容体が存在し、GIP 刺激により副甲状腺ホルモン刺激と同様に細胞内 cAMP 濃度が上昇し、骨芽細胞のアポトーシスが抑制されることが動物実験で示されている. このこと

から、食事に伴う間欠的な GIP による骨芽細胞刺激が骨形成を促進する可能性が考えられる²¹⁾。破骨細胞にも GIP 受容体が存在し、GIP 刺激が細胞活性を低下させ、骨吸収抑制をもたらすことが報告された²²⁾。

脂肪細胞にも GIP 受容体が存在する。GIP 刺激は脂肪細胞のグルコース取り込みやリポ蛋白リパーゼ活性を増加させ脂肪細胞を肥大化させる。GIP 受容体欠損マウスでは高脂肪食による内臓脂肪や皮下脂肪の蓄積は認められない²³⁾。また、GIP 受容体拮抗薬により肥満が抑制されることも報告されている²⁴⁾。以上より、GIP は脂肪細胞への栄養素蓄積に関与していると考えられている。GLP-1 の脂肪細胞に対する作用は確認されていない。

糖尿病治療への応用

1986年にNauckらにより2型糖尿病患者におけるインクレチン作用の減弱が報告されて以来²⁵⁾、急速にインクレチン関連薬の創薬が進んだ。糖尿病ではGIPのインスリン分泌促進作用が減弱しており、糖尿病治療法としてGLP-1の補充に焦点がおかれ開発が進められた。既存の糖尿病薬とは違った作用機序を持ち、特に①グルコース濃度依存性インスリン分泌作用（重症

低血糖を起こすことなく血糖コントロールが可能) ②グルカゴン分泌抑制作用は糖尿病治療に大きな進歩をもたらした。また、糖尿病患者における膵β細胞の保護作用、増殖作用が期待されているが、未だ証明はされていない。

分泌されたGIP、GLP-1は、ともに数分以内に蛋白分解酵素であるDipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)により不活化される。この特性を考慮して、2型糖尿病治療薬として内因性GLP-1の作用を増強させるDPP-4阻害薬と、DPP-4耐性をもつGLP-1受容体作働薬の2種類が開発された(図4)。

1. DPP-4 阻害薬

DPP-4は細胞表面で非共有結合のホモ二量体として発現し、全身の上皮細胞、内皮細胞、リンパ細胞に広く分布する。数多くの生理活性ペプチドを基質としており、その代表がGLP-1とGIPである。また、ヒトT細胞の活性化抗原であるCD26分子はDPP-4酵素活性を含むことが知られている²⁶⁾。

日本では2009年に糖尿病薬としてDPP-4阻害薬が発売され、現在7つの化合物が経口薬として臨床使用されている。DPP-4阻害薬の主な血糖降下作用はインクレチン作用の増強とグルカゴン分泌抑制作用による。また、血糖降下作

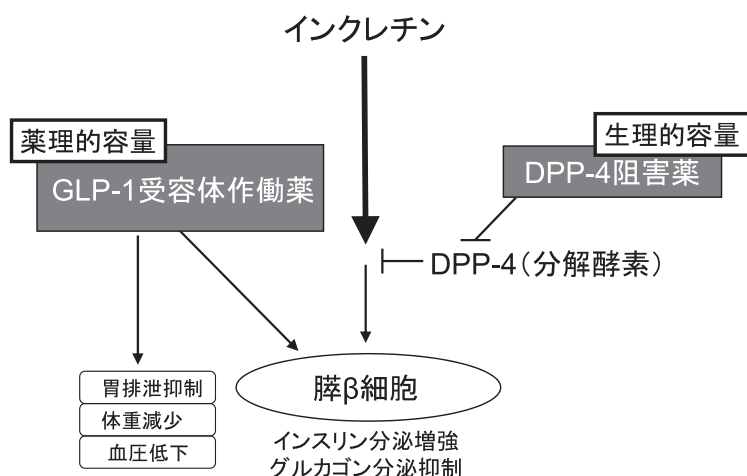


図4 GLP-1受容体作働薬とDPP-4阻害薬の作用。DPP-4阻害薬では血中インクレチンの上昇が生理濃度内にとどまるのに対し、GLP-1受容体作働薬では薬理的な血中濃度に達する。

用以外に血管内皮機能改善作用, 心筋保護作用が期待されている。現在のところ大きな副作用の報告はないが, DPP-4 阻害によるインクレチン以外のホルモン, サイトカインの増加や CD26 の機能障害による免疫機能の変化などによる未知の副作用の可能性は残っており, 今後も注意深い観察が必要である。

2. GLP-1 受容体作働薬

GLP-1 受容体作働薬は皮下注射製剤であり, エキセンジン-4 と GLP-1 誘導体に分類される。エキセンジン-4 はアメリカオオトカゲ (Gila monster) の唾液腺に存在する GLP-1 と 53% のアミノ酸配列相同性を有するペプチドであり, 受容体親和性は GLP-1 より強くアゴニストとして作用する。さらに, アミノ酸配列の違いから DPP-4 抵抗性であり血中半減期が長い。この特性を生かし, 合成エキセンジン-4 が糖尿病治療薬として開発された²⁷⁾。現在, エキセンジン-4 の徐放製剤 (1 週間に 1 回の皮下注射), エキセンジン-4 のアナログ製剤を含め 3 剤が使用されている。一方, GLP-1 誘導体はヒト GLP-1 のアミノ酸配列を改変し, さらに脂肪酸負荷することにより DPP-4 抵抗性と血中半減期延長を得たアナログ製剤である。

DPP-4 阻害薬投与による血中 GLP-1 の上昇

が生理濃度内にとどまるのに対し GLP-1 受容体作働薬では薬理的な血中濃度に達する。したがって, GLP-1 受容体作働薬は, DPP-4 阻害薬より強いインクレチン作用とともに胃排泄抑制作用, 体重減少作用, 血圧低下効果が認められている。心血管系に対する直接効果からの心血管イベント抑制効果も期待されている。一方, 膵炎や腫瘍の発生を初めとした長期の副作用については慎重な経過観察が必要である。

おわりに

摂食, エネルギー代謝は生物の根源であり, 中枢一末梢神経, 消化管, 肝臓, 膵臓, 脂肪組織が巧妙に関連しコントロールされている。インクレチンの分泌, 作用は其中で重要な役割を担っている。また, 過剰なエネルギー摂取が現代の多くの病の根源になっていると言っても過言ではない。インクレチンに関するさらなる研究が, 糖尿病治療への応用のみならず広くエネルギー代謝研究の発展へ寄与することを期待したい。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 矢部大介, 清野 裕. インクレチン—概念と歩み—. 稲垣暢也, 難波光義, 山田祐一郎編. インクレチン治療. 大阪: フジメディカル出版, 2009 年: 9-18.
- 2) 中田正範, 矢田俊彦. DPP-4 阻害薬のすべて. 清野裕編. 東京: 先端医学社, 2010 年: 47-51.
- 3) Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *J Diabet Invest* 2010; 1: 9-23.
- 4) Parker HE, Reimann F, Gribble FM. Molecular mechanisms underlying nutrient-stimulated incretin secretion. *Expert Rev Mol Med* 2010; 12: e1. <http://journals.cambridge.org/action/displayJournal?jid=ER-M>
- 5) Schirra J, Katschinski M, Weidmann C, Schäfer T, Wank U, Arnold R, Göke B. Gastric emptying and release of incretin hormones after glucose ingestion in humans. *J Clin Invest* 1996; 97: 92-103.
- 6) Gorboulev V, Schürmann A, Vallon V, Kipp H, Jaschke A, Klessen D, Friedrich A, Scherneck S, Rieg T, Cunard R, Veyhl-Wichmann M, Srinivasan A, Balen D, Breljak D, Rexhepaj R, Parker HE, Gribble FM, Reimann F, Lang F, Wiese S, Sabolic I, Sendtner M, Koepsell H. Na(+)-D-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion. *Diabetes* 2012; 61: 187-96.
- 7) Vinolo MA, Hirabara SM, Curi R. G-protein-coupled receptors as fat sensors. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15: 112-6.
- 8) Matsumura K, Miki T, Jhomori T, Gonoï T, Seino S.

- Possible role of PEPT1 in gastrointestinal hormone secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 336: 1028-32.
- 9) Knop FK. Bile-induced secretion of glucagon-like peptide-1: pathophysiological implications in type 2 diabetes? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 299: E10-3.
 - 10) 高橋晴美, 柴崎忠雄, 藤本和歌子, 清野 進. インクレチンの膵β細胞におけるインスリン分泌増強機構. 稲垣暢也編. インクレチン. 東京: 医学出版, 2010年: 29-36.
 - 11) Nishizawa M, Nakabayashi H, Uehara K, Nakagawa A, Uchida K, Koya D. Intraportal GLP-1 stimulates insulin secretion predominantly through the hepatoportal-pancreatic vagal reflex pathways. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 305: E376-87.
 - 12) Holst JJ, Christensen M, Lund A, de Heer J, Svendsen B, Kielgast U, Knop FK. Regulation of glucagon secretion by incretins. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13 Suppl 1: 89-94.
 - 13) Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132: 2131-57.
 - 14) Imeryüz N, Yeğen BC, Bozkurt A, Coşkun T, Villanueva-Peñacarrillo ML, Ulusoy NB. Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms. *Am J Physiol* 1997; 273 (4 Pt 1): G920-7.
 - 15) Renner E, Puskás N, Dobolyi A, Palkovits M. Glucagon-like peptide-1 of brainstem origin activates dorsomedial hypothalamic neurons in satiated rats. *Peptides* 2012; 35: 14-22.
 - 16) Orskov C, Poulsen SS, Møller M, Holst JJ. Glucagon-like peptide I receptors in the subfornical organ and the area postrema are accessible to circulating glucagon-like peptide I. *Diabetes* 1996; 45: 832-5.
 - 17) Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hofer J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation* 2008; 117: 2340-50.
 - 18) Papazafiropoulou A, Pappas SI, Papadogiannis D, Tentolouris N. Cardiovascular effects of glucagon-like peptide 1. *Mini Rev Med Chem* 2011; 11: 97-105.
 - 19) Shiraki A, Oyama J, Komoda H, Asaka M, Komatsu A, Sakuma M, Kodama K, Sakamoto Y, Kotooka N, Hirase T, Node K. The glucagon-like peptide 1 analog liraglutide reduces TNF- α -induced oxidative stress and inflammation in endothelial cells. *Atherosclerosis* 2012; 221: 375-82.
 - 20) Goto H, Nomiyama T, Mita T, Yasunari E, Azuma K, Komiya K, Arakawa M, Jin WL, Kanazawa A, Kawamori R, Fujitani Y, Hirose T, Watada H. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, reduces intimal thickening after vascular injury. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 405: 79-84.
 - 21) Tsukiyama K, Yamada Y, Yamada C, Harada N, Kawasaki Y, Ogura M, Bessho K, Li M, Amizuka N, Sato M, Udagawa N, Takahashi N, Tanaka K, Oiso Y, Seino Y. Gastric inhibitory polypeptide as an endogenous factor promoting new bone formation after food ingestion. *Mol Endocrinol* 2006; 20: 1644-51.
 - 22) Zhong Q, Itokawa T, Sridhar S, Ding KH, Xie D, Kang B, Bollag WB, Bollag RJ, Hamrick M, Insogna K, Isaacs CM. Effects of glucose-dependent insulinotropic peptide on osteoclast function. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: E543-8.
 - 23) Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y, Tsukiyama K, Zhou H, Fujimoto S, Oku A, Tsuda K, Toyokuni S, Hiai H, Mizunoya W, Fushiki T, Holst JJ, Makino M, Tashita A, Kobara Y, Tsubamoto Y, Jinnouchi T, Jomori T, Seino Y. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 2002; 8: 738-42.
 - 24) McClean PL, Irwin N, Cassidy RS, Holst JJ, Gault VA, Flatt PR. 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: E1746-55.
 - 25) Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29: 46-52.
 - 26) Gorrell MD. Dipeptidyl peptidase IV and related enzymes in cell biology and liver disorders. *Clin Sci (Lond)* 2005; 108: 277-92.
 - 27) Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J Biol Chem* 1992; 267: 7402-5.

著者プロフィール



長谷川 剛二 Goji Hasegawa

所属・職 京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学・准教授

略 歴：1983年3月 鳥取大学医学部卒業

1983年5月 京都府立医科大学第一内科 研修医

1985年4月 医仁会武田病院内科 医員

1989年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科（内科学I）修了

1989年4月 綾部市立病院内科 医長

1993年4月 ミネソタ大学医学部 ポストドクトラルアソシエート

1995年4月 彦根中央病院 内科部長

1997年4月 京都府立洛東病院 内科医長

1999年4月 京都府立医科大学第一内科 助手

2004年5月 京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌機能制御学 講師

2007年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学 講師
(名称変更による)

2009年4月～現職

専門分野：内分泌代謝内科学

- 主な業績：1. Hasegawa G, Yamasaki M, Kadono M, Tanaka M, Asano M, Senmaru T, Kondo Y, Fukui M, Obayashi H, Maruyama N, Nakamura N, Ishigami A. Senescence Marker Protein-30/Gluconolactonase deletion worsens glucose tolerance through impairment of acute insulin secretion. *Endocrinology* 2010; 51: 529-536.
2. Hasegawa G, Nakano K, Ienaga K. Serum accumulation of a creatinine oxidative metabolite (NZ-419: 5-hydroxy-1- methylhydatoin) as an intrinsic antioxidant in diabetic patients with or without chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2011; 76: 284-9.
3. Fukui M, Senmaru T, Hasegawa G, Yamazaki M, Asano M, Kagami Y, Ishigami A, Maruyama N, Iwasa K, Kitawaki J, Itoh Y, Okanou T, Ohta M, Obayashi H, Nakamura N. 17 β -Estradiol attenuates saturated fatty acid diet-induced liver injury in ovariectomized mice by up-regulating hepatic senescence marker protein-30. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 415: 252-7.
4. Senmaru T, Yamazaki M, Okada H, Asano M, Fukui M, Nakamura N, Obayashi H, Kondo Y, Maruyama N, Ishigami A, Hasegawa G. Pancreatic insulin release in vitamin C-deficient senescence marker protein-30/gluconolactonase knockout mice. *J Clin Biochem Nutr* 2012; 50: 114-118.
5. Senmaru t, Fukui M, Kobayashi K, Iwase H, Inada S, Okada H, Asano M, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura n, Iwasaki M, Yabe D, Kurose T, Seino Y. Dipeptidyl-peptidase?IV inhibitor is effective in patients with type 2 diabetes with high serum eicosapentaenoic acid concentrations. *J Diabetes Invest* 2012; 3: 498-502.
6. Matsumoto S, Yamazaki M, Kadono M, Iwase H, Kobayashi K, Okada H, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N. Effects of liraglutide on postprandial insulin and glucagon responses in Japanese patients with type 2 diabetes. *J Clin Biochem Nutr* 2013; 53: 68-72.
7. Kondo Y, Hasegawa G, Okada H, Senmaru T, Fukui M, Nakamura N, Sawada M, Kitawaki J, Okanou T, Kishimoto Y, Amano A, Maruyama N, Obayashi H, Ishigami A. Lepr (db/db) Mice with Senescence Marker Protein-30 Knockout (Lepr(db/db)Smp30(Y/-)) Exhibit Increases in Small Dense-LDL and Severe Fatty Liver Despite Being Fed a Standard Diet. *PLoS ONE* 2013; 8: e65698. <http://www.plosone.org/>