

## I-4

特集 進化する糖尿病治療! ~話題の新薬と治療法~

## I. 内服薬

新しい標的,  
グルカゴン受容体と  
その拮抗薬の開発

北村忠弘

群馬大学 生体調節研究所 代謝シグナル解析分野

グルカゴン抑制作用をもつDPP-4阻害薬やGLP-1受容体作動薬といったインクレチン関連薬の臨床応用に伴って、グルカゴンが再注目されている。さらに、グルカゴン受容体欠損マウスを用いた基礎研究などから、血糖上昇におけるグルカゴンの重要性が高まっている。一方、従来のグルカゴン測定系の問題が明らかとなり、今後はグルカゴンのN末端認識抗体とC末端認識抗体を用いたサンドイッチELISA法、あるいは質量分析(LC-MS/MS)によるグルカゴンの再評価が必要である。そして、グルカゴンの真の生理的動態、さらには糖尿病におけるグルカゴンの病態生理的意義の解明と、新たな糖尿病治療戦略としてのグルカゴン受容体拮抗薬の開発に熱い視線が注がれている。本稿ではグルカゴンの最新知見と拮抗薬開発の現状について概説する。

## グルカゴンが再注目されている

最近の糖尿病基礎研究、ならびに糖尿病臨床において、グルカゴンが再注目されている。その最大のきっかけはDPP-4阻害薬やGLP-1受容体作動薬といったインクレチン関連薬の臨床応用である。これまでの糖尿病薬はインスリン分泌促進薬やインスリン抵抗性改善薬が主であったのに対し、初めてグルカゴン抑制作用をもつ薬剤が登場したことになる。

一方、学術的にグルカゴンが再注目されたきっかけとなっ

た論文は2012年のJournal of Clinical Investigationに総説論文として掲載されたUngerとCherringtonの「グルカゴン中心説」である<sup>1)</sup>。1975年に提唱されて広く受け入れられてきた「2ホルモン説」、すなわち血糖調節はインスリンとグルカゴンがバランスをとって行っているという定説に対する挑戦である。そして、1921年のインスリン発見、1923年のグルカゴン発見以来、約90年間常にインスリンの脇役であったグルカゴンの復活劇である。この「グルカゴン中心説」の根拠になった論文を紹介する。まず、2010年にHancockらは膵α細胞欠損マウスを作製し、このマウスに対してストレプトゾトシン(STZ)を投与して膵β細胞を破壊し、インスリン分泌を完全に阻害してしまっても血糖

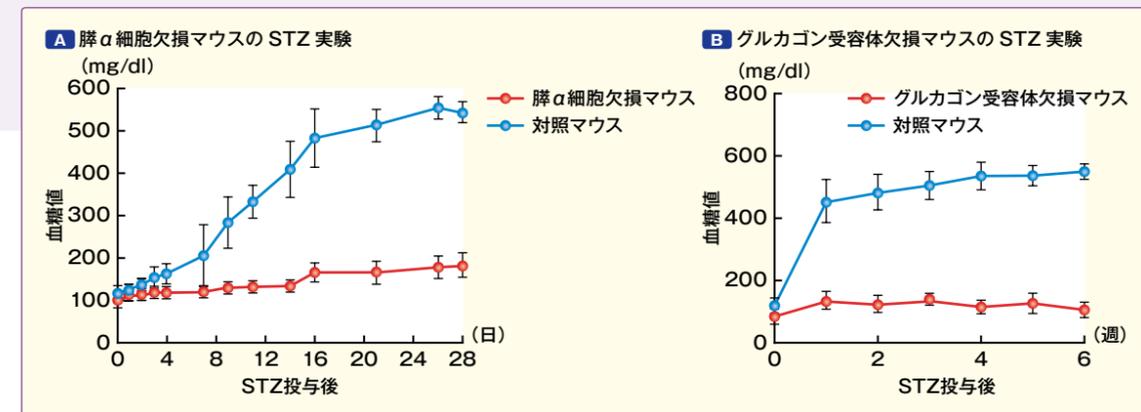


図1 膵α細胞欠損マウスやグルカゴン受容体欠損マウスはインスリンが出なくても正常血糖値を保つ(文献2, 3改変)

A: 膵α細胞欠損マウスに対してSTZを投与して膵β細胞を完全に破壊しても血糖値は正常を保った。

B: グルカゴン受容体欠損マウスに対して同様の実験を行っているが、やはり血糖値は正常のままであった。

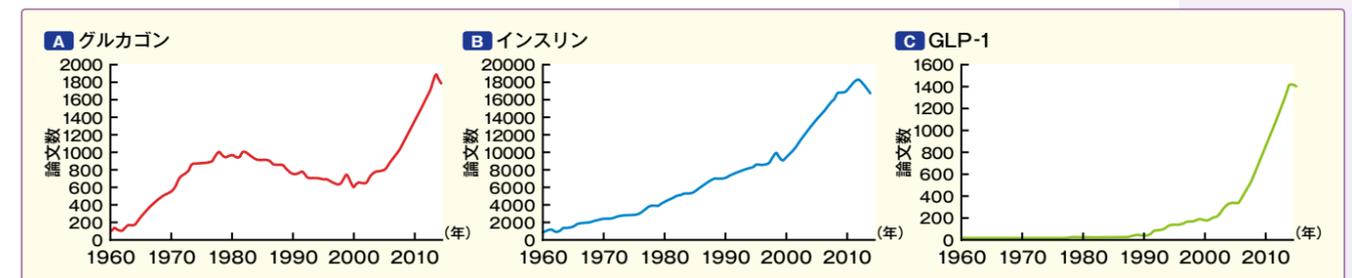


図2 1960年から現在に至るまでのグルカゴン、インスリン、GLP-1に関する年間発表論文数の年次推移

値はまったく上昇しないという結果を発表した(図1-A)<sup>2)</sup>。次に2011年にLeeらがグルカゴン受容体欠損マウスを作製し、同様の検討を行ったところ、やはりこのマウスでもインスリン分泌は完全に抑えられているにもかかわらず、血糖値は正常を保っていた(図1-B)<sup>3)</sup>。さらにLeeらは翌年、STZ処理したグルカゴン受容体欠損マウスの肝臓にアデノウイルスを用いて一過性にグルカゴン受容体を入れ戻すと、血糖値が再上昇することも証明した<sup>4)</sup>。

これらの実験結果はすべて、血糖値が上昇するためには、インスリンがないということよりもグルカゴンがあるということのほうが重要であることを示しており、「グルカゴン中心説」の最大の根拠となっている。これに対し、膵全摘患者は糖尿病を発症するのではないかという反論があるが、実は膵α細胞は胃や小腸にも発現しており、膵全摘患者の血中グルカゴン濃度はゼロにはならない(血中インスリン濃度はゼロになる)。

## グルカゴン測定系の問題

1960年代から現在に至るまでのグルカゴン、インスリン、GLP-1 (Glucagon like peptide-1)に関する年間発表論文数の推移を(図2)に示す。1980年代中ごろまでは順調に論文数を伸ばしてきたグルカゴン研究であるが、2000年代中ごろにかけては一旦論文数が減少している。このことは常に右肩上がり論文数が増加しつづけてきたインスリン研究とは対照的である。なぜ、グルカゴン研究は一旦下火になったのか? その最大の原因はグルカゴン測定系が不正確であったためだと思われる。そのことは最近Holstromらも指摘している<sup>5)</sup>。彼らは現在標準的に用いられている8種類のグルカゴン測定キットを比較検討したが、どれひとつ感度、特異性に優れたものはなかったという結果を示し、