

# 1

特集 インスリン分泌機構とその異常

## 膵β細胞からの インスリン分泌

駒津光久

信州大学 医学部 内科学第四教室(糖尿病・内分泌代謝内科) 教授

膵β細胞からのインスリン分泌は、多くの刺激性因子、抑制性因子により複雑に制御されている。生理的に重要なインスリン分泌刺激物質であるグルコースは、機能的に2つの作用でインスリン分泌を制御している。ATP感受性K<sup>+</sup>チャネルの閉鎖を介したCa<sup>2+</sup>刺激性インスリン分泌作用と、メカニズムは不明ながらグルコース代謝によるreadily releasable pool (RRP)のサイズ増大作用(代謝性増幅経路)である。インクレチンは、グルコース依存性にこの代謝性増幅経路を増強することでRRPを制御している。一般に、ある時点でのインスリン分泌量は、そのときのCa<sup>2+</sup>シグナルの程度とRRPのサイズにより規定されている。Ca<sup>2+</sup>シグナルは瞬時のインスリン分泌低下や高血糖時のインスリン分泌促進に主に働き、生理的濃度でのグルコース濃度の上昇は代謝性増幅経路として濃度・時間依存性にRRPを増大することでインスリン分泌量を規定している。さらに神経伝達物質やグルカゴン、ソマトスタチンなどがインスリン分泌を刺激性、抑制性に複雑に制御しており、グルコース恒常性を保つための適切なインスリン分泌制御に関与している。

### はじめに

膵β細胞はインスリンを適切に分泌することによって、生体内のグルコース恒常性維持にきわめて重要な役割を果たしている。ここでは、生理的に重要なインスリン分泌制御にかかわるグルコースをはじめとした物質が、どのようなメカニズムで膵β細胞からのインスリン分泌を制御しているかを解説する。

### 高濃度グルコースによる 実験的インスリン分泌機構

#### ATP感受性K<sup>+</sup>チャネル(K<sub>ATP</sub>チャネル)依存性経路

グルコースは生理的に不可欠な栄養素であり、最も重要なインスリン分泌刺激物質の1つである。実験的条件下

で膵β細胞を高濃度グルコースに急速曝露するとインスリン分泌が刺激される。この経路で重要な役割を果たすのがK<sub>ATP</sub>チャネルである。1983年、Nomaらにより報告された心筋細胞のK<sub>ATP</sub>チャネルが膵β細胞においても細胞膜電位を規定する重要なイオンチャネルであり<sup>1)</sup>、グルコースやインスリン分泌刺激薬であるSU薬は細胞からのK<sup>+</sup>流出を抑制することで細胞膜脱分極とそれに続く細胞内へのCa<sup>2+</sup>流入を惹起することが明らかになった(図1)。このCa<sup>2+</sup>流入による細胞内遊離Ca<sup>2+</sup>濃度([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>)上昇がインスリン分泌顆粒と細胞膜の融合を促進し、インスリン開口放出が惹起される。K<sub>ATP</sub>チャネルの構造は2つのサブユニットから再構築されることがInagakiらにより示され、インスリン分泌を制御するキー分子の機能が明らかになった<sup>2)</sup>。細胞外のグルコースはグルコース輸送体により膵β細胞に取り込まれ、グルコキナーゼによりリン酸化されグルコース-6-リン酸となり細胞質で一連の代謝を受け2分子のピルビン酸を生じる(解糖系)。ピルビン酸はミトコンドリア

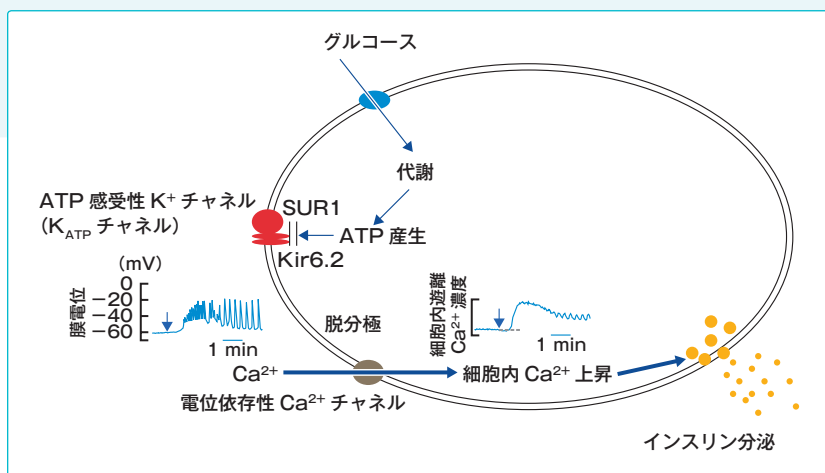
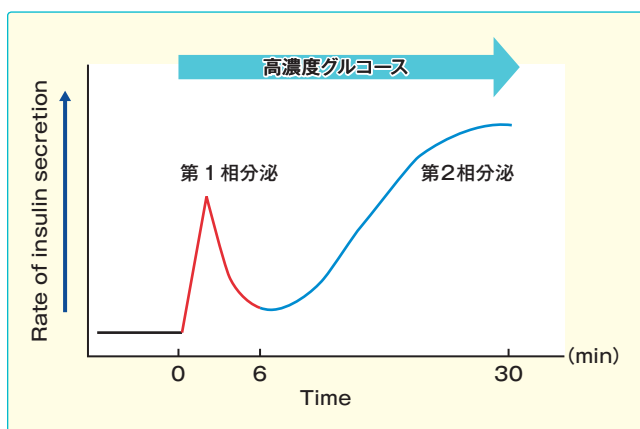
図1 K<sub>ATP</sub>チャンネル依存性インスリン分泌機構

図2 グルコースによる2相性インスリン分泌

内に移行してTCA回路に入り代謝される。これらの結果として生じたATPの増加、およびATP/ADPの上昇がK<sub>ATP</sub>チャンネルを閉鎖し、それに伴う[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>上昇が高濃度グルコースによるインスリン分泌に必須であることが確立された。

### K<sub>ATP</sub>チャンネル非依存性経路(代謝性増幅経路)

高濃度グルコースで膵β細胞を刺激すると2相性のインスリン分泌が観察される。ヒトやラットのランゲルハンス島ではとくに強い2相性分泌を認める(図2)。この第2相分泌は、K<sub>ATP</sub>チャンネルの閉鎖をジアゾキサイドで抑制したり、細胞内外のCa<sup>2+</sup>を完全に枯渇させたりした条件下でも認められることが明らかとなり、グルコースによるK<sub>ATP</sub>チャンネル非依存性経路の存在が明らかになった<sup>3,5)</sup>。しかし、そのメカニズムが解明されていないことから「グルコースによるインスリン分泌機構の中心的メカニズムは前述のK<sub>ATP</sub>チャンネル依存性経路である」と多くの研究者が考えていた。

筆者ら(ラット)やHenquin(マウス)のグループは、K<sub>ATP</sub>チャンネル非依存性経路の特性やメカニズムの研究を継続し、グルコースの代謝が必要であること、Ca<sup>2+</sup>によるインスリン分泌を増幅すること、などから「代謝性増幅経路」と呼び、一方、K<sub>ATP</sub>チャンネル依存性経路を「惹起経路」と呼び、その機能的な違いに注目していた<sup>6)</sup>。「代謝性増幅経路」はラットにおいてCa<sup>2+</sup>シグナルや、cAMP、プロテインキナーゼA、プロテインキナーゼCなど既知のシグナル伝達メカニズムでは説明がつかず、その実態は現在でも不明である。可能性のある分子基盤としてはATP、マロニルCoA、長鎖脂肪酸CoA、蛋白質のアシル化、GTP、グルタミン酸などが提起されている<sup>7-13)</sup>。この代謝性増幅経路が注目されるようになったのは、後述するGLP-1などのインクレチンによるインスリン分泌増強作用(インクレチン増幅経路)との相互作用が、生理的インスリン分泌制御にきわめて重要であることが明らかになったことによる<sup>14)</sup>。膵β細胞のインスリン分泌顆粒には(図3)に示すように、Ca<sup>2+</sup>に反応するreadily releasable pool (RRP)と、いくら高濃度[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>となっても反応しないreserve pool (RP)に機能的に分けられる。ある時点でのインスリン分泌量は、どのくらいのCa<sup>2+</sup>シグナルが存在するかと、どのくらいのRRPが存在するかとの2つの因子で決定される。グルコースによる惹起経路はCa<sup>2+</sup>シグナルを介してRRPにあるインスリン顆粒の開口放出を惹起し、代謝性増幅経路はグルコース濃度依存性、時間依存性にRRPを増大させる<sup>15)</sup>。

グルコースによる代謝性増幅経路のメカニズムについてはいくつかの仮説が存在するが、現時点では確実なものはない。グルコース代謝により生じたATPがK<sub>ATP</sub>チャネ