

3

特集 グルカゴン(膵α細胞)はどこまでわかったか

グルカゴンの生理作用

～アミノ酸代謝調節～

林 良敬

名古屋大学 環境医学研究所 内分泌代謝分野

グルカゴンは肝臓における糖新生を促進するが、その基質としてアミノ酸を消費する。グルカゴン（またはその作用）を欠損する動物モデルにおいて、血中アミノ酸濃度は上昇する一方、必ずしも血糖は低下しない。このことは、グルカゴンの主要な生理作用として、糖新生の促進と同等、あるいはそれ以上にアミノ酸異化の促進が重要であることを示している。非アルコール性脂肪肝炎(NASH)や肥満においてはインスリン抵抗性がみられ、血中グルカゴン濃度と血中アミノ酸濃度がともに上昇することが北欧のグループより報告されている。このグルカゴン濃度の上昇を膵島α細胞の機能異常による奇異的なものと捉えるか、肝臓のグルカゴン感受性低下に対する生理的応答と捉えるかにより、NASHを伴う糖尿病の治療戦略は180度変わってくるため、さらなる基礎研究と、日本人を対象として血中グルカゴンおよびアミノ酸濃度を測定する臨床研究が、今後重要と考えられる。

はじめに

1977年に初めてグルカゴン産生腫瘍の症例が低アミノ酸血症を示すことが報告され¹⁾、1980年代にはグルカゴンを投与することにより血中アミノ酸濃度が低下することが報告されている²⁾。しかし、このグルカゴンの血中アミノ酸濃度降下作用の生体における意義はあまり注目されなかった。最近になって、グルカゴン(プログルカゴン)やグルカゴン受容体の遺伝子を欠損する動物モデルにおいて、あるいはグルカゴン作用阻害抗体の投与によって血中アミノ酸濃度が上昇することが明らかとなり^{3,4)}、グルカゴンによるアミノ酸代謝制御の重要性が改めて認識されるようになった。これらの動物モデルでは膵臓ランゲルハンス島α細胞の増殖が促進されるが^{5,6)}、この

メカニズムを解明しようとする研究から、グルカゴンを分泌する膵島α細胞とグルカゴンの主要標的臓器である肝臓との間にグルカゴンとアミノ酸をメディエーターとする頑強な相互フィードバック機構が存在することが明らかとなってきた⁷⁻⁹⁾。本稿では、この膵島α細胞-肝臓間フィードバック機構確立の経緯を紹介するとともに、その臨床医学における意義と今後の展開について考察する。

グルカゴン/グルカゴン作用欠損モデル動物の血糖値と糖尿病耐性

グルカゴン受容体を欠損するマウスは膵島α細胞の増殖亢進・過形成を示し、また空腹時血糖値(75.6 ± 5.4 mg/dl)は対象群(118 ± 7.2 mg/dl)に比べて低い⁵⁾。

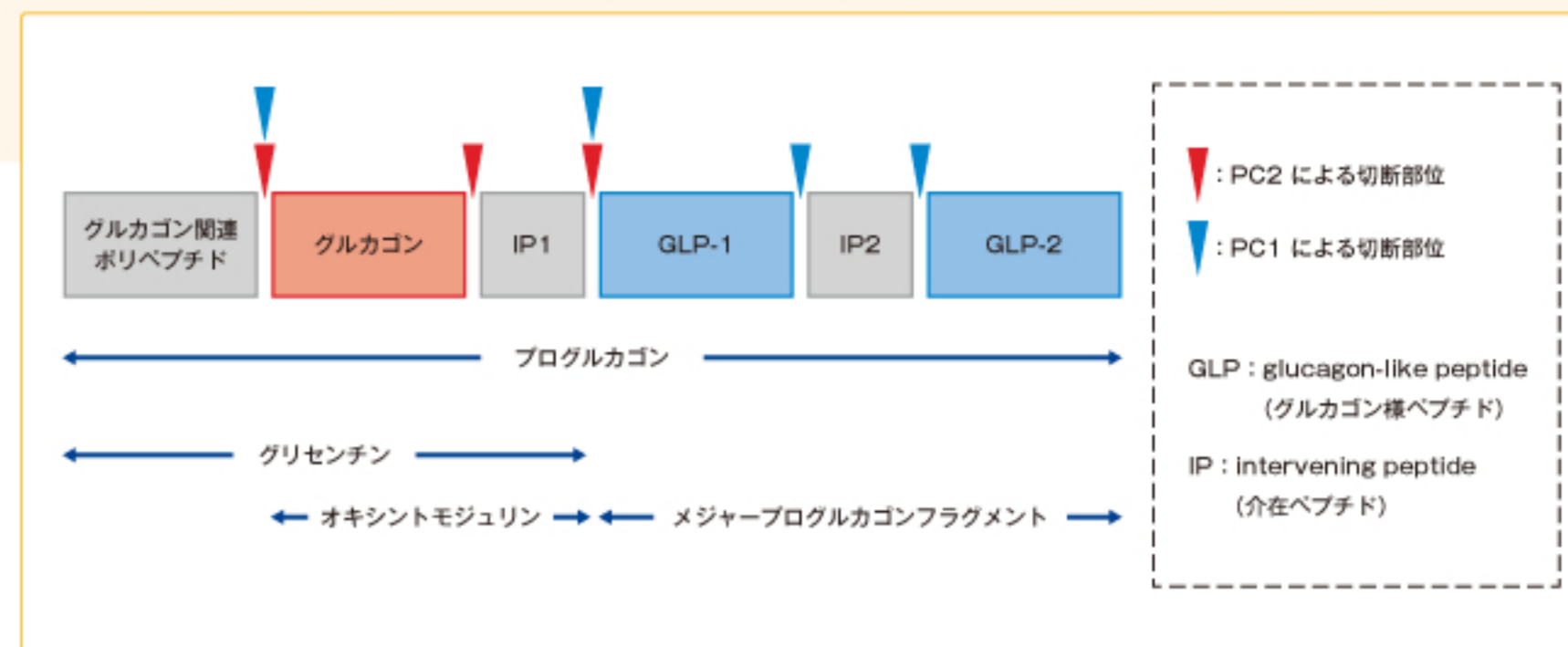


図1 プログルカゴン由来ペプチド

膵島α細胞ではPC2の働きによりグルカゴンが産生される一方、膵臓L細胞ではPC1の働きによりGLP-1、GLP-2が産生される。

このモデルに対してストレプトゾトシンを投与しても血糖値の上昇がみられなかったことから¹⁰⁾、Ungerらは糖尿病における血糖上昇にはグルカゴンが重要な役割を担っていると「糖尿病グルカゴン主因論」を展開した¹¹⁾。彼らによれば、①正常な状態においては膵島α細胞からのグルカゴンの分泌は、隣接するβ細胞から分泌される高濃度のインスリンによって抑制されており、②糖尿病においてβ細胞からのインスリン分泌が途絶すると、インスリンによるグルカゴン分泌抑制が解除されるためにグルカゴンが過剰分泌される。③このグルカゴン過剰分泌が血糖上昇の主因であるため、糖尿病の治療においてはグルカゴン分泌を抑制することが、インスリンの補充と同等、あるいはそれ以上に重要である、というのが「糖尿病グルカゴン主因論」の骨子である。しかしながら、グルカゴン受容体とGLP-1受容体の両者を欠損するマウスや¹²⁾、グルカゴン遺伝子を欠損するマウスが¹³⁾、ストレプトゾトシン投与により血糖上昇を示して糖尿病を発症することから、少なくともマウスにおいては血糖上昇にはグルカゴン/グルカゴン作用が必要不可欠でないことが明らかとなっている。

グルカゴンとGLP-1はともにプログルカゴンを前駆体として合成・分泌される(図1)。そのためグルカゴン受容体欠損マウス(GcgRKO)ではグルカゴン・GLP-1の血中濃度がともに上昇するが、グルカゴンは

作用しない一方GLP-1は過剰に作用する。グルカゴンとGLP-1をともに欠損するグルカゴン遺伝子欠損マウス(GcgKO)では当然ながら両者の作用はみられない。GcgKOの血糖値は対象群と差がないことから⁶⁾、グルカゴン欠損のみでは血糖値は低下せずGLP-1がなんらかの関与をしていることが予想され、その後グルカゴン受容体とGLP-1受容体の両者を欠損するマウスの血糖値も対象群と差がないことが報告された¹⁴⁾。以上より、「グルカゴン欠損のみでは血糖値降下には不十分で、そこにGLP-1の存在/相対的過剰が加わって初めて血糖値が低下する」ことが明らかとなった。これと並行して、グルカゴン作用阻害による糖代謝の改善においてもGLP-1が重要な働きをしていることが示されていることから^{12,15)}、「糖尿病耐性においてもグルカゴン欠損のみでは不十分で、GLP-1の存在/相対的過剰が重要である」と考えられる。なお、GLP-1/GIPをはじめとするインクレチンによる血糖降下作用には内在性のインスリン・β細胞の残存が必須である。ストレプトゾトシン誘発糖尿病に抵抗性を示すグルカゴン受容体欠損マウス(GcgRKO)であっても、β細胞を完全に除去すると糖尿病を発症し死に至ることは¹⁶⁾、残存するβ細胞が動物モデルにおける糖尿病抵抗性では重要であることを示している。