

グルカゴンの生理作用と分泌機構

日本大学医学部 糖尿病代謝内科 石原寿光



1921年にインスリンが発見されると同時に、膵臓の抽出物やインスリンの粗精製物を動物に注射するとインスリンによる血糖降下に先行して、一過性に血糖が上昇することが観察され、血糖値を上げる物質が存在すると考えられた。MurlinとKimballは、その仮想物質を1923年に glucose driving hormone の意味からグルカゴンと命名した。その後、グルカゴンは α 細胞から分泌されることが明らかになり、1957年にはアミノ酸配列が決定された。さらに、抗グルカゴン抗体がUngerらによって作成され、糖尿病患者でグルカゴンの測定が盛んに行われると、糖尿病の病態形成に α 細胞からのグルカゴン分泌の異常が重要な役割を果たしている可能性が示唆された¹⁾。グルカゴンは、 α 細胞から門脈に放出され肝臓に至り、肝からのブドウ糖の新生・放出を促進するホルモンである。正常耐糖能者では、炭水化物の摂取によって、インスリン分泌は増加しグルカゴン分泌は抑制され、血糖上昇が一定の範

囲内に抑えられる²⁾。ところが糖尿病患者では、インスリン分泌が低下するとともにグルカゴン分泌は抑制されないか、むしろ増強している。2型糖尿病患者において、グルカゴン分泌をソマトスタチンで抑制すると、食後の血糖上昇が抑制される³⁾。すなわち、グルカゴン分泌の亢進は、高血糖の病態形成に少なからず関与していると考えられる。最近の研究によれば、グルカゴン分泌の不十分な抑制は、耐糖能障害が発症する段階ですでに認められる⁴⁾。

また、正常耐糖能者では血糖が低くなったときには、グルカゴンが放出され肝からのブドウ糖放出を増加させて、血糖を上昇させる。ところが、糖尿病患者においては、血糖降下時のグルカゴン分泌が低下あるいは消失し、インスリンで治療している患者などに認められる重篤な低血糖合併症の原因となっている。

このように糖尿病では、血糖値が高いときも低いときも、 α 細胞のブドウ糖濃度を感知してグルカゴンを分泌する

応答が異常をきたしている。正常の α 細胞はブドウ糖がない状態で一定のグルカゴンを分泌し、血糖値が上昇すると分泌量を低下させる。このブドウ糖によるグルカゴン分泌抑制のメカニズムに関しては、ブドウ糖が α 細胞内で代謝されると α 細胞内のイオン環境を変え、グルカゴンの分泌を直接低下させるとの説と、ブドウ糖は β 細胞や δ 細胞の分泌応答を増強し、インスリンや同時に分泌される亜鉛イオンあるいはソマトスタチンが α 細胞の分泌活動を抑制するという間接作用説の二つがある。おそらく、二つの作用がどちらも存在すると思われ、血糖値が90mg/dL以下のような範囲では、直接作用が優位であり、90mg/dL以上の範囲では、 β 細胞などによる間接効果が優位になると思われる⁵⁾。また、低血糖時の α 細胞の不応答の原因に関しては、正常血糖状態での β 細胞からの抑制から解除されるという刺激が重要であり、糖尿病状態で

の β 細胞による抑制が欠如した場合には、血糖降下時の α 細胞の応答が不十分になるとの説が出されている⁶⁾。いずれも完全な解答を与えているわけではなく、今後、十分検証されていくことが重要であると思われる。

さて、昨年末から国内でもついに導入されたインクレチンを基盤とする新たな治療法では、その主体となる GLP-1 がインスリン分泌を促進させるとともに、グルカゴン分泌を抑制する。GLP-1の受容体が α 細胞には存在しないとの研究が多く、おそらく GLP-1によるグルカゴン分泌の抑制は、 β 細胞あるいは δ 細胞を介した間接作用によるものと考えられる。

文献

- 1) Unger RH, et al: J Clin Invest 40: 1280-1289, 1961
- 2) Müller WA, et al: N Engl J Med 283: 109-115, 1970
- 3) Shah P, et al: J Clin Endocrinol Metab 85: 4053-4059, 2000
- 4) Åhrén B: Diabetes 58: 726-731, 2009
- 5) Rorsman P, et al: Trends Endocrinol Metab 19: 277-284, 2008
- 6) Sluica M, et al: Diabetes 2009 Oct 6. [Epub ahead of print]