

平成23年度第2回2011年9月21日

演題：糖代謝におけるグルカゴンシグナルの役割

演者：尾崎 信暁

著者は、平成23年4月に総合保健体育科学センターに着任した。それまでは、名古屋大学医学部糖尿病・内分泌内科に勤務し、糖尿病特にインスリン分泌機構について研究をしていた。最近、環境医学研究所の林良敬先生が作製されたグルカゴン欠損マウス (GcgKO) を用いて、グルカゴンの糖代謝への役割の研究を行っているため、本モデルの研究を中心に発表した。当初9月21日に予定されていたが、台風のため延期となった。

糖尿病とは、インスリン作用不足による慢性的な高血糖の状態のことで、この状態が続くと、眼、腎臓、心血管に重篤な障害をもたらす。糖尿病の歴史は古く、紀元前1500年頃に書かれた医学書に、糖尿病らしい記載がある。近年、糖尿病患者数は、世界的に見て、発展途上国を中心に増加の一途をたどっている。このことは、医学的のみならず、医療経済学的にも、重要な課題であり、早急な対策が必要である。

インスリンは、血糖値を低下させる唯一のホルモンで、膵臓の β 細胞から分泌される。インスリン分泌が低下したり、インスリンが効きにくい状態（インスリン抵抗性という）が続くと、糖尿病を発症したり、その病態を悪化する。一方、グルカゴンは、インスリンとは逆に、血糖値を上げるホルモンで、膵臓の α 細胞から分泌され、主に肝臓に作用し、肝臓での糖産生を増加させる。糖尿病状態では、グルカゴンの分泌異常が起こり、その病態に寄与すると考えられる。また、GLP-1やGIPは、インクレチンと呼ばれ、最近、その関連薬が新しい糖尿病治療薬として注目されている。インクレチンは、食事により腸管の内分泌細胞から分泌され、食後のインスリン分泌亢進に寄与する。しかし、血糖値が低い状態では、インスリン分泌を促進しない。この特徴から、インクレチン関連薬が低血糖を起こしにくいとされている。さらに、膵 β 細胞の保護作用、増殖作用が動物実験で明らかとなり、膵 β 細胞機能の改善が期待される。興味深いことに、作用が全く異なるグルカゴンとGLP-1は同じプロホルモンから異なる変換酵素 (PC1/3とPC2) によって生成される。膵 α 細胞では、PC2の作用により、グルカゴンが、腸管L細胞では、PC1/3の作用によりGLP-1が生成され分泌される。

グルカゴンの糖代謝への役割を明らかにするために、グルカゴン受容体欠損マウスやPC2欠損マウスが作成され、糖代謝におけるグルカゴンの役割が明らかになり

つつある。これらのマウスでは、良好な耐糖能を示し、その機序にグルカゴン作用の欠如のみならずGLP-1作用の増強が関与すると考えられる(1)。一方、GcgKOマウスはグルカゴンのみならず、GLP-1も欠失しているため、これらのマウスと異なり、膵 β 細胞機能の悪化が想定された。予想に反して、GcgKOマウスでは、ブドウ糖負荷によるインスリン分泌の亢進を認めた。さらに、単離膵島からのグルコース応答性インスリン分泌も亢進した。GLP-1受容体欠損マウスにおいて、GLP-1の作用をGIPが代償することが報告されている(2)。GcgKOマウスにおいて、ブドウ糖負荷によるGIP分泌は亢進していた。驚いたことに、インクレチン分泌を刺激しない腹腔内ブドウ糖負荷試験においても、GIP分泌の亢進が認められ、腸管以外の内分泌細胞からグルコース依存性にGIPが分泌されていることが示唆された。最近、膵 α 細胞にGIPが発現していることが報告された(3)。そこで、膵島におけるGIP発現を検討した。GIP及びGIP mRNAはGcgKOマウス膵島において増加した。さらに、免疫組織学的検討により、膵島におけるGIP発現は、膵 β 細胞に一致した。

一般的に、GLP-1やGIPは膵 β 細胞に発現する特異的受容体に結合し、細胞内cAMP濃度の上昇を介してインスリン分泌を惹起すると考えられている。この膵島由来GIPが、インスリン分泌亢進に関与するかを検討するため、まず、cAMP拮抗薬であるRp-cAMPを用いて、単離膵島におけるグルコース応答性インスリン分泌に対する効果を検討した。その結果、Rp-cAMP処置は、GcgKOマウスにおけるインスリン分泌亢進をほぼ完全に抑制した。さらに、GIPの役割を検討する目的で、GIP受容体欠損マウスとGcgKOマウスを交配させ、ダブル欠損(DKO)マウスを作製した。DKOマウスにおいて、GcgKOマウスで認められたブドウ糖負荷によるインスリン分泌亢進は、対照マウスと同等レベルに抑制された。単離膵島を用いた実験においても、GcgKOマウスで認められたインスリン分泌の亢進は、DKOでキャンセルされた。以上のことから、GcgKOマウスは、インスリン分泌亢進を伴う耐糖能の改善を認めた。その機序に、膵島由来GIPが関与することが明らかとなった。

本研究は、名古屋大学糖尿病・内分泌内科大磯ユタカ教授及び環境医学研究所林良敬准教授の指導のもと、清野祐介助教と大学院生深見亜也子先生を中心に行い

ました。この研究成果は、9月に開催された欧州糖尿病学会で発表する機会が与えられました。

1. Sorensen, H., Winzell, M.S., Brand, C.L., Fosgerau, K., Gelling, R.W., Nishimura, E., and Ahren, B. 2006. Glucagon receptor knockout mice display increased insulin sensitivity and impaired beta-cell function. *Diabetes* 55:3463-3469.
2. Pederson, R.A., Satkunarajah, M., McIntosh, C.H., Scrocchi, L.A., Flamez, D., Schuit, F., Drucker, D.J., and Wheeler, M.B.

1998. Enhanced glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion and insulinotropic action in glucagon-like peptide 1 receptor $-/-$ mice. *Diabetes* 47:1046-1052.

3. Fujita, Y., Wideman, R.D., Asadi, A., Yang, G.K., Baker, R., Webber, T., Zhang, T., Wang, R., Ao, Z., Warnock, G.L., et al. 2010. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide is expressed in pancreatic islet alpha-cells and promotes insulin secretion. *Gastroenterology* 138:1966-1975.