

糖尿病領域 エキスパート対談

基礎編



河盛 段 先生

大阪大学 医学部講師

医学部 医学科教育センター / 大学院 医学系研究科 内分泌・代謝内科学



林 良敬 先生

名古屋大学環境医学研究所 生体適応・防御研究部門 内分泌代謝分野 教授

1996年 大阪大学 医学部医学科 卒業
1996～1997年 大阪大学医学部附属病院 第一内科 研修医
1997～1999年 関西労災病院 内科 臨床研修医
1999～2005年 大阪大学大学院医学系研究科 病態情報内科学 (第一内科)
2004年 大阪大学大学院医学系研究科 博士課程 修了 (医学博士)
2005～2010年 ハーバード大学・ジョスリン糖尿病センター (Joslin Diabetes Center) 研究員
2010年～現在 大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学
2011年 大阪大学医学部附属病院 内分泌・代謝内科 医員
2011～2014年 大阪大学医学部 医学科教育センター 特任助教
2014年～ 大阪大学医学部 医学科教育センター 助教
2017年～ 大阪大学医学部 医学科教育センター 医学部講師

1987年 名古屋大学医学部卒
1987～1989年 名古屋第二赤十字病院研修医
1989～1995年 名古屋大学大学院医学研究科
(うち1991～1995年シカゴ大学医学部Research Associate, 1994年よりAssistant Professor)
1995年 名古屋大学大学院医学研究科修了
1995～1998年 日本学術振興会特別研究員
1998～2000年 名古屋大学環境医学研究所研究員
2000～2005年 科学技術振興機構創造科学推進事業 (ERATO) 関口細胞外環境プロジェクト 研究員 (グループリーダー)
2005～2007年 名古屋大学環境医学研究所 分子細胞・適応部門 発生遺伝分野 助教授
2007～2019年 名古屋大学環境医学研究所 生体適応・防御研究部門 発生遺伝分野 准教授
2019年4月より 名古屋大学環境医学研究所 生体適応・防御研究部門 内分泌代謝分野 教授

糖尿病治療の新機軸 ～グルカゴンの意義と新知見

【河盛】近年の糖尿病治療におけるインクレチン関連薬の隆盛によりグルカゴンが再注目されるようになりました。これら薬剤がインスリン分泌促進に加え、過剰グルカゴンの抑制効果を有し、特にこれが病態改善において大きな意義を占めることが明らかとされています。そこで今回はまず、グルカゴンの研究面を中心に紹介していきたいと思えます。膵島の α 細胞から分泌されるグルカゴンは、血糖低下時にその分泌が亢進する一方、血糖上昇時に抑制されると一般的に認識されています。そしてその中心的な作用としては、肝臓においてグリコーゲン分解や糖

新生を促進し、低下した血糖値を上昇させることがあるため、低血糖・インスリン拮抗ホルモンとして広く捉えられています。しかし、その本質的意義を考えると、これからはこうした「血糖値を上昇させるホルモン」という認識を変えていかねばならないかもしれません。

グルカゴン研究の歴史とグルカゴン測定法

【河盛】グルカゴン研究の歴史をたどりますと、1869年に膵島が発見され、1907年には解剖学的に α 細胞、 β 細胞の存在が既に知られています。そして1921年のインスリ

ン発見のわずか2年後に脾由来の血糖上昇物質としてグルカゴンが見出されました。そして1962年には α 細胞によるグルカゴンの産生・分泌が証明されています。その後のグルカゴン研究における大きなブレイクスルーは1970年代のグルカゴンに対するRadioimmuno assay (RIA)法の開発であり、これにより血液や臓器に含まれるグルカゴンが測定可能となったことです。そしてこれにより数多くの知見が得られ、グルカゴンの生理学的意義についての理解が深まりました。一方でグルカゴンは低血糖時を除き、糖尿病の高血糖そのものの治療にはつながらないため、その後は臨床・基礎研究ともにあまり表舞台には登場しませんでした。そのような中、近年のグルカゴン再注目を考えると、今こそグルカゴンの病態的意義をもう一度しっかり考える必要があるかと思えます。

【林】しかし、グルカゴンの意義を再検討するにあたって、あらためてグルカゴン測定の正確性が問題となってきました。最近までゴールドスタンダードとされてきたグルカゴン測定法は1970年代から使用されてきました。一方、GLP-1、GLP-2、オキシントモデュリンといったグルカゴン関連ペプチドの存在が分かったのは1980年代です。つまり、グルカゴンのRIA法が開発された時点では、これらのグルカゴン関連ペプチドとグルカゴンが交差するという可能性を疑う前提となる情報は存在しませんでした。分子生物学的研究の進展によってグルカゴン関連ペプチドの構造が明確になるにつれて、従来のグルカゴン測定法から得られた結果の正確性に疑問がもたれるようになっていました。そのような中、近年となり二抗体を用いたサンドイッチELISAが登場し、測定の正確性は飛躍的に向上したと言えます。この新しい測定法の登場により、今後はこれまでのグルカゴンに関するデータの再検討や検証が行われ、よりグルカゴンに関する理解が深まっていくでしょう。

【河盛】たしかにRIA法について、「ある程度信頼できる測定系だった」との声も聞かれますが、様々なグルカゴンRIA法同士を比較対照した結果がほぼ一致していたのが根拠であり、例えば高速液体クロマトグラフ法(HPLC)など異なる測定法との比較ではありませんね。今後、新

旧のグルカゴン測定法の比較などから見えてくるものも多いと思われます。臨床におけるグルカゴンの量的評価データなどは注意深く取り扱う必要があるかと思えますが、一方で1960～1970年代に放射性同位体などのトレーサーを使用してグルカゴンの糖代謝における働きを検討した多くの基礎的研究からは、グルカゴンそのものの作用や役割については疑う余地は無く¹⁾、その生理学的重要性は揺らぐものではないと考えています。

グルカゴンの生理的意義～糖代謝とアミノ酸代謝

【林】多くの教科書でグルカゴンは単純に「血糖値を上昇させる」としか記述されていません。しかし、グルカゴンの生理学的意義はもっと広いものと考えられますね。

【河盛】グルカゴン作用として、第一に肝臓での糖放出促進が挙げられます。また近年ではアミノ酸代謝促進作用も判明し注目されています。加えて、循環器系、消化器系ほか多くの臓器に対しても作用を有し、グルカゴンは生理学的に重要な働きを有していると考えられます(図1)。そこで、これら一見関係がないと思われる多くの作用から合目的意義を考察してみます。まずグルカゴンは肝臓に作用してグリコーゲンの分解、アミノ酸代謝による糖新生などを亢進し、生体にとって重要なエネルギー源であるグルコースの肝臓からの放出を促進します。また、脂肪組織ではグルカゴンが脂肪を分解して遊離脂肪酸を動員し、肝臓でのケトン体合成などを促進します。すなわち、グルカゴンは肝臓や脂肪組織といったエネルギー貯蔵臓器からエネルギーを移動・供給させ、中枢神経系や骨格筋といった消費臓器へ供給していると捉えるのが妥当かと思えます。そして、こうしたエネルギーの移動を効率良く行うために循環器系に働きかけます。これらの過程にてグルコースというエネルギーが血液内に動員され、一見「血糖値が上昇」します(図1)。すなわち、グルカゴンは単なる低血糖に対する拮抗ホルモンと捉えるのではなく、全身へのエネルギー供給を行っている重要なエネルギー調節因子として捉えるべきではないかと考えています。同様にインスリン作用を考えると、その働きは単に血糖値を下げるのではなく、様々な臓器

においてエネルギーを細胞内に取り込ませ、きっちりと使用させることにあると捉えることができます。

次に生体におけるエネルギー、特にグルコースの流れを考えてみます(図2)。まず、食事によって入ってきた

糖質はグルコースとして肝臓に取り込まれ、必要な時に肝臓より末梢臓器に再配分されます。まずグルカゴンは肝臓からのグルコース放出を適切に増加させエネルギー移動を促進します。そしてインスリンは末梢臓器などグル

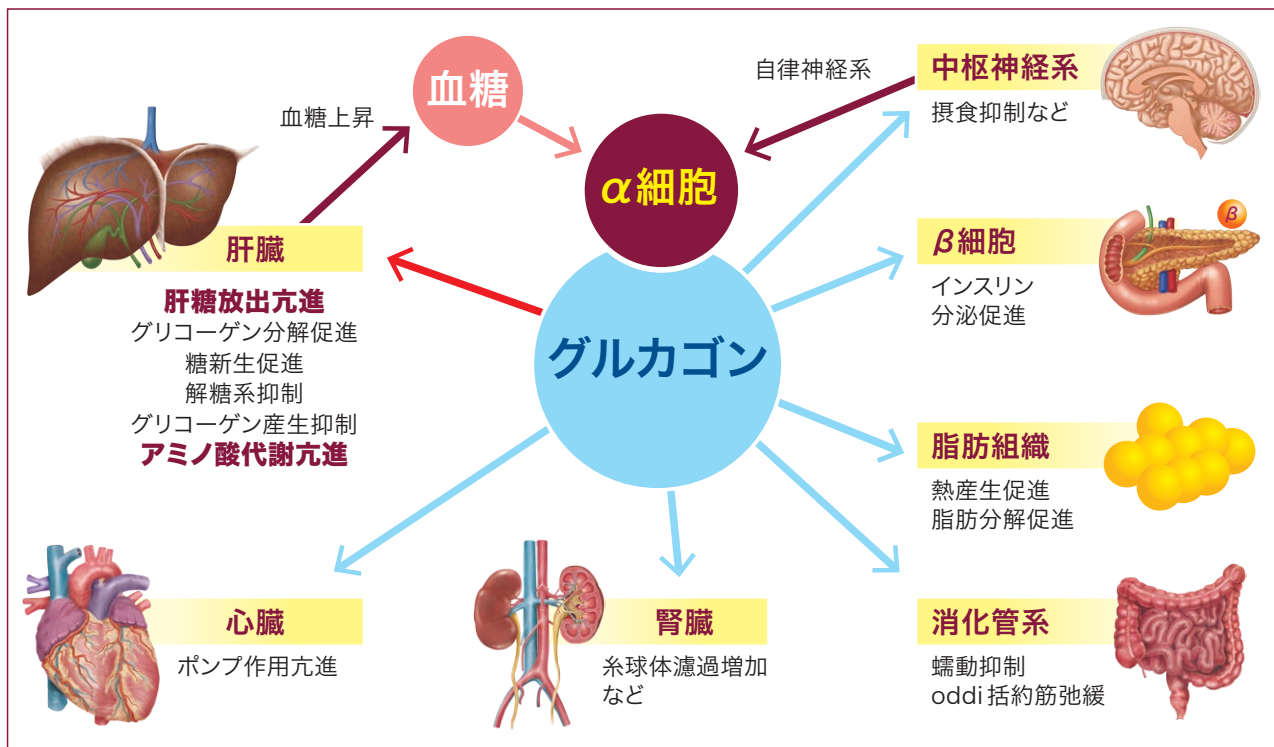


図1 グルカゴンの多彩な生理作用

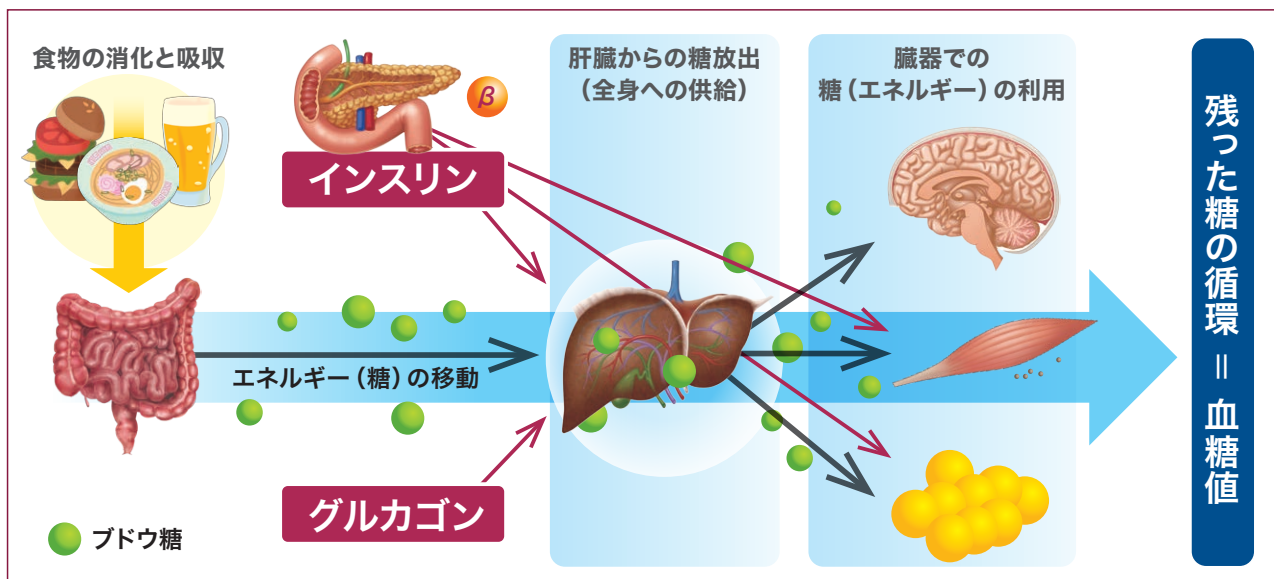


図2 グルカゴンとインスリンにより血糖が規定される

コースが配られた先での取り込みと利用を促進し、一方で肝臓からの過剰なエネルギーの移動を抑制します。血糖値の上下はそうした営みの過程に過ぎません。すなわち、インスリンとグルカゴンはお互い拮抗するのではなく、グルコースをはじめアミノ酸・蛋白質、脂質など全てのエネルギーを体内において適切に配分し利用させるべく、共同でエネルギーを回転させているものではないかと思えます。

【林】 こうしたグルカゴン作用の意義は、エネルギー欠乏への適応と考えられます。生命の歴史の中で飢餓との戦いは常に大きなテーマでした。例えば石器時代では炭水化物を現代のように容易に摂取することはできなかったでしょう。エネルギー調達のために必然的に脂肪や蛋白質を多く摂取したと考えられ、実際にエネルギーの30～40%は蛋白質由来であったという報告もあります。グルカゴンはアミノ酸をエネルギーとして使用するために必要なホルモン、と私は捉えています。グルカゴンがないとアミノ酸からアミノ基を除去して糖新生を行うことができません。アミノ酸をエネルギーに変化させるステップに必要なホルモンという捉え方です。

【河盛】 なるほど、私も同様に考えています。真核生物はミトコンドリアによって莫大なエネルギー産生が可能となり、大きく進化してきました。そしてエネルギー利用においてATPの使用が宿命づけられたが故に、最もエネルギー効率の良いグルコースを使うようになった。それゆえグルコースをコントロールするべく様々な系を発達させたと考えられます。では、グルカゴンとアミノ酸との関係についてはいかがでしょうか。

【林】 私たちは世界で初めてグルカゴン遺伝子を欠損するマウスを作成して解析してきました。最初に驚いたのはこのマウスの血糖値が正常だったことです²⁾。その後解析を進めた結果、このマウスでは肝臓におけるアミノ酸代謝（アミノ酸を糖に作り変える働き）が障害されており、その結果としてマウスは高アミノ酸血症を示すことが明らかとなりました。また、グルカゴンが欠損してインスリン需要量が低くなるために、自由摂食もとの血中インスリン濃度は低下していました³⁾。

グルカゴンとインスリンは血糖制御においては拮抗しますが、血中アミノ酸濃度については下げる方向に働きます。グルカゴンはアミノ酸を糖新生の原料として消費させる一方、インスリンは成長因子としての側面を持つためアミノ酸を蛋白質合成の材料として使用します。また、グルカゴン欠損状態では血糖値が上がりにくいためにインスリンの濃度も低下します。これを、血糖値をY軸、血中アミノ酸濃度をX軸とした図で見ると、インスリンとグルカゴン作用のベクトルが両方弱まると、血糖値には影響がない一方で平衡点は右方向にずれていくことがわかります(図3)。つまり血中アミノ酸濃度が上がっていく、と考えれば理解し易いと思います⁴⁾。

グルカゴンによるアミノ酸代謝制御が極めて重要であることを示すデータは近年どんどん発表されており、グルカゴン受容体阻害抗体をマウスやサルに投与した実験においても血中アミノ酸濃度の上昇が報告されています⁵⁾。

さらに我々の動物モデルや、グルカゴン受容体阻害抗体を投与された動物では膵島α細胞の増殖が亢進しますが、このα細胞の増殖を促進する因子が実はアミノ酸そのものであることを示す証拠もどんどん集まってきています⁶⁻⁸⁾。その結果、「膵島α細胞と肝臓の間に、グルカゴンとアミノ酸をメディエーターとする強力な相互フィードバック機構が存在する」ことはほぼ確立したと言っても良いような状況になっています^{4), 9)}。

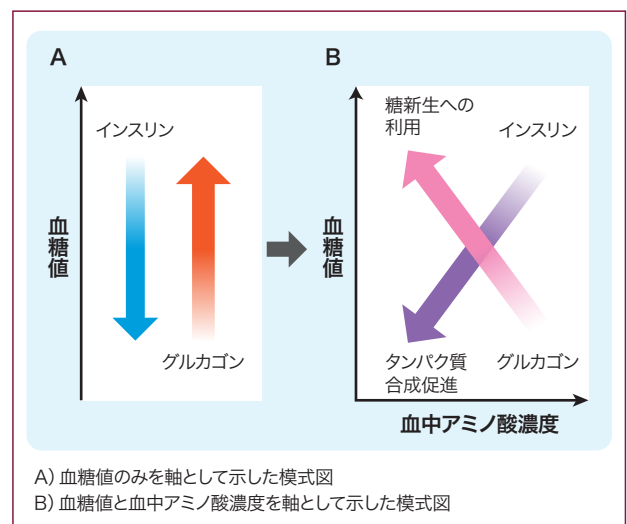


図3 グルカゴンとインスリンの作用

【河盛】 アミノ酸がグルカゴンの分泌を刺激する急性効果は以前から知られていましたが、グルカゴンによる肝臓アミノ酸代謝の亢進、そしてアミノ酸を巡るグルカゴンとインスリンの機能連関という新しい知見は大変興味深いです。これらを重ね合わせると、グルカゴンはアミノ酸など体内の状況を鋭敏に反映して適切に調整されていると考えることができるかと思います。健常人においてある程度絶食した後、蛋白質を急激に摂取すると通常条件と比較してグルカゴン反応が数倍違うという報告があります¹⁰⁾。やはりグルカゴンの蛋白質に対する反応は、エネルギー環境に応じて適宜変化するのではないのでしょうか。そう考えると、例えば骨格筋量の多いアスリートと、一方であまり運動をしない人とはグルカゴンの分泌や作用は変化している可能性もありますね。筋肉にはグルカゴン受容体は存在しないと報告されており、筋肉からグルカゴンへの直接的な影響は少ないと考えます。しかし、いわゆるアミノ酸プールとしての筋肉の働きは大きいので、筋肉量がアミノ酸バランスを介してグルカゴンに影響を与える可能性は十分あると思います。

【林】 アスリートは運動後すぐに炭水化物を摂らないと体内の糖が相対的に足りない状態になります。すると、筋肉からアミノ酸が調達されて糖新生を行うようになりますが、このプロセスにグルカゴンが深く関与しているかもしれません。結果、アスリートは筋肉を増やしたいと思っているのに減ってしまうわけです。彼らはそれを避けるために運動の前や後に十分に糖質を摂取するようにしています。

【河盛】 改めて内分泌学におけるグルカゴンの位置づけを考えてみます。そもそもエネルギーの維持というものはやはり生命の本質に関わるわけです。食べることでエネルギーを摂取し、それをいかにうまく身体全体に回し、利用するかが重要となります。それゆえ、そのなかでも重要な位置を占めるグルカゴンは非常に興味深い存在だと感じています。そしてその破綻、異常が疾患につながるわけですから、治療学的にも注目すべき分野だと思っています。生命は内分泌系によって身体の本質的な働き(恒常性)を維持し、発達してきました。同様にグルカゴンについても、単に血糖値の上下から捉えるのではなく、

他の内分泌系と同様に生物の本質的な営みを維持するホルモンとして捉えるべきだと思っています。

【林】 私は以前、甲状腺や副腎など視床下部・下垂体系によって精密にコントロールされる内分泌臓器やホルモンを研究していました。一方、膝島の内分泌細胞は上位の中枢による明確なコントロールがありません。しかし、最近では α 細胞や β 細胞の増殖制御において膵臓と肝臓のコミュニケーションが重要な役割を果たすことが注目されています。内分泌系の相互作用についてはまだまだ解決すべき課題が多いと思います。

グルカゴンとの出会い～研究のきっかけ

【河盛】 私の臨床的背景は糖尿病であり、その本質に迫るべくまずインスリンを分泌する β 細胞の研究を始めました。大学院時代は高血糖下の β 細胞機能障害の背景メカニズムを、転写因子の細胞内局在を中心に解析していました^{11),12)}。そして2005年からはボストンのジョスリン糖尿病センター、Dr. Rohit Kulkarniのもとに留学し、さらに糖尿病の研究を続けました。研究室は遺伝子改変マウスを中心に β 細胞のシグナル伝達、再生や増殖などに取り組んでいた、世界でも指折りのラボでした。ここでは引き続き β 細胞機能障害機構を掘り下げるつもりでいくつかの研究プランを持って行きました。しかし、実際に研究を始める段になり、Rohitから「 β 細胞はしなくていいから、 α 細胞とグルカゴンをやりなさい」と言われたのです。その瞬間は「グルカゴンはさっぱりわかりませんし、どうしていいのかもわかりません」と非常に困りました。するとRohitは「君は糖尿病の臨床を診てきた医師なのだから、糖尿病をわかっている。だったらできる筈だ」と私を叱ったのです。これがきっかけとなってグルカゴン研究を始めました。当時のアメリカの研究室では基礎研究者のほとんどが非医師であり、臨床経験のある人はほとんどいませんでした。Rohitの頭の中には、「臨床医ならばたとえ知らないことでも病態に合わせて研究を展開し、真実に到達できる」という見立てがあったようです。2005年当時グルカゴン研究はあまりなされておらず、最初は非常に苦労しました。様々なマウスを作り実

験を繰り返していましたが、当初の仮説とは違うデータばかりで、Rohitとの個別ディスカッションでは他のフェローの倍の時間がかかっていました。2年半くらい経って、何度やっても同じ結果が出る状態の中、ある時いろいろなデータがつながってストーリーが見えた瞬間があったのです。共同研究者からのデータにもピタリと合って、これは正しいと確信しました¹³⁾。研究対象が β 細胞機能障害から α 細胞とグルカゴンに変わったことはとても大きな転換でしたが、今考えてみると β 細胞やシグナル伝達の研究経験を活かすことができ良かったと思います。



研究留学についてですが、海外に行くに限られた短い期間の間に確実に業績をあげなければいけないというプレッシャーがあると思います。しかし、当時はそれをあまり考えず、目の前にあることを1つ1つきちんと成し遂げることを心がけました。実際、研究のみに専念できる状況は体力的にも楽ですし、自分のペースで研究を進めることができました。グルカ

ゴンに関して70年代、80年代の古い論文しかない中、一生懸命調べながら研究を進めていきましたが、そうした努力の成果を多くの方々に評価して頂けたことは大変嬉しいことです。

【林】私は、90年代は遺伝性内分泌疾患を主な研究テーマとして、前半はシカゴ大学で甲状腺、後半は国内で成長ホルモンを研究していました。2000年、科学技術振興機構の関口細胞外環境プロジェクトに参加しました。こちらは、再生医学を意識したプロジェクトでしたが、その過程で内胚葉系細胞の分化機構の解析も行いました。2005年に名古屋大学の環境医学研究所に移り、現在に

至っています。

環境医学研究所では自分のやることは自分で決めるという状況でしたので、まずターゲットを現代社会におけるコモンディゼーズと決めました。内分泌のバックグラウンドがありましたので、疾患は糖尿病を選びました。糖尿病を研究すると言ってもやはりユニークなツールを持たなければいけないと思い、研究用の独自動物モデルを作ることになりました。病態機序の解析、創薬開発、再生医療などに有用なモデルになることを期待してグルカゴン遺伝子欠損マウスを作製しました。

シカゴ大学時代には清野進先生や武田純先生など糖尿病研究のトップランナーの先生が何人かいらっしゃって、そうした方々との交流は現在も続いています。私が日本糖尿病学会に入会したのは、グルカゴン遺伝子欠損マウスができるめどが立った2006年のことでした。

当初、再生医学を意識してグルカゴン遺伝子にGFP（緑色蛍光タンパク質）を入れるノックインモデルを作製しました。膝島の中にある α 細胞を簡単に見ることができれば α 細胞の発生、分化の研究に役立つと考えたからです。膝島の再生医学は β 細胞を中心に研究している方が多いので、 α 細胞からスタートすることで何か面白いことが見つけられるのではないかと考えたわけです。

このマウス同士を掛け合わせると、グルカゴンのないホモ接合体マウスが普通に生まれました。このマウスでは血糖値はほぼ正常ですが、GFPを発現する α 細胞は増えていました。血糖値が下がらなくても α 細胞が増えるのはなぜなのか。この疑問を解明するために、最初は分子生物学・再生医学的な考えでスタートしたのですが、現在はもっぱらグルカゴンの生理学が研究の中心となっています。

グルカゴン研究の展望と課題

【林】最近、グルカゴンのみならず α 細胞自体の基礎研究も盛んとなっています。Domenico Accili先生がFoxOの遺伝子発現を操作したマウスにおいて β 細胞が α 細胞に変化するという証拠を示されています¹⁴⁾。しかし、普通のマウスやヒトで起こるのかはまだまだこれからではな

いかと思いますね。ただ、糖尿病において β 細胞から α 細胞に変化するということはインパクトのある話です。

【河盛】膵島内の α ・ β 細胞相互作用は大変興味深いところ。すなわち、 α 細胞は β 細胞からのインプットが多い一方で、 β 細胞へのアウトプットも多く、 α 細胞由来のGLP-1やGIPの重要性も最近報告されています¹⁵⁾。またヒト膵島では、神経終末は α 細胞だけに分布し、 α 細胞がアセチルコリン(Ach)を産生・分泌して β 細胞を刺激・調整しているという報告もあります¹⁶⁾。すなわち、 α 細胞は単にグルカゴンだけを産生・分泌しているのではなく、加えてGLP-1、GIP、Achなど多くのものを介して重要な β 細胞機能コントローラーとして働いているのではないかと思います。

また増殖の乏しい β 細胞と比し、 α 細胞は増殖力も強く¹⁷⁾、 β 細胞への分化転換も報告されています¹⁸⁾。したがって、 α 細胞が増殖や分化転換を介して β 細胞再生の供給源になっている可能性が考えられます。また最近、ヒト剖検膵における膵島内増殖細胞の探索研究で、転写因子ARXを発現する α 細胞由来であるが、グルカゴンを発現していない細胞が見出されました¹⁹⁾。つまり、インスリンもグルカゴンも産生しないが、 α 細胞の性格を有する細胞が膵島の増殖を担う、ということです。そこでこれらを踏まえ、 α 細胞の膵島内意義を考えてみました²⁰⁾。まずグルカゴンを分泌して生体へエネルギーを動員し、体の危機的状況を救う働きがある。一方で、GLP-1、GIPを分泌して β 細胞に働きかけインスリンをたくさん作る。自らを増やし、必要があれば β 細胞に変化することもできる。こうして見てみると α 細胞は膵島の量・質的維持において極めて重要な働きをしていると言えるのではないのでしょうか。

【林】少し前に、GABAを投与すると α 細胞が β 細胞に変わるという報告がありましたね。私も少しやりましたが、劇的に増えるわけじゃないなと思ってすぐに止めてしまいました。

【河盛】GABAは抑制系の神経伝達物質ですから神経内分泌細胞においてある程度抑制的に働くと思われ。すなわち、 α 細胞においては、インスリンシグナルにより細胞膜表面に

移行してきたGABA受容体が、 β 細胞が分泌したGABAを認識し、グルカゴン分泌を抑制することが報告されています。最近、インスリンや一定の成長シグナルが入り続けることによって α 細胞を β 細胞にたらしめているが、そのブレーキが取れると α 細胞がインスリン産生細胞に変化するという、 α 細胞の可塑性の報告がありました²¹⁾。 β 細胞やインスリンなどの減少が引鉄となり α 細胞が β 細胞に分化転換することは想定できます。一方で外的にでもGABAを負荷するという事は、 α 細胞側から見ると β 細胞由来のインプットは増えますので、 β 細胞への転換は理にかなっていません。

【林】膵島は α 細胞、 β 細胞、 δ 細胞、PP細胞、 ϵ 細胞など様々なホルモンを分泌する細胞が独特の構造をとって集まっています。これらの細胞には視床下部-下垂体-甲状腺・副腎・性腺系のような明確なヒエラルキーはありませんが、どのような意味が考えられるのでしょうか。

【河盛】おそらくそれぞれがお互いに作用しあい、上手にバランスをとっていると想定されます。 α 細胞には β 細胞からインスリンなどのインプットがあると同時に、グルカゴン・GLP-1・GIPなどにより β 細胞機能を調節する。 β 細胞からのインスリンは α 細胞グルカゴン分泌には抑制的に働き、 δ 細胞ソマトスタチン分泌は増加させます。そして δ 細胞からのソマトスタチンは α ・ β 細胞両方に抑制的に働く、いわばお目付け役です。グルカゴンとインスリンだけでエネルギーが調整されているわけではありませんが、もしもどちらかが優位になるなどバランスが崩れると、エネルギーの流れが歪む悪循環に陥ってしまうので、上手なブレーキ役の δ 細胞が必要だったのだらうと思います。



【林】 膵島内の血管走行についてですが、 β 細胞の周囲を還流した血液が α 細胞に流れていくのは、おそらく事実だと思います^{22), 23)}。するとインスリンが分泌されてすぐ横の α 細胞に作用すると言えますね。

【河盛】 齧歯類の膵島では β 細胞が中心部に位置し、 α 細胞や δ 細胞が辺縁部に位置する構造をとります。ヒトの膵島ではこの構造は見られず、中心部にも多くの α 細胞が観察されます。しかし、この一見中心部に見られる α 細胞も膵島内部の血管に沿って存在している、すなわち膵島辺縁部に位置すること、さらに一個一個の α 細胞は互いに接しないで、 β 細胞が取り囲むように位置していると報告されています²⁴⁾。したがってヒトの場合においても齧歯類の膵島と同様の構造的特徴と微小還流を介した α ・ β 細胞間の相互作用が示唆されます。

【林】 私たちは、グルカゴンがニコチンアミドの代謝制御を介してサーチュインの働きにも影響するのではないかと、という可能性に興味を持ち、現在研究を進めています。カロリー制限により寿命が延びるという話題は有名ですが、サーチュインはこの過程で重要な働きをすると推察されており、抗老化遺伝子・長寿遺伝子ではないかと考えられています。サーチュインそのものは蛋白質脱アセチル化酵素で、その共基質としてNADを使います。ニコチンアミドはNADの構成要素ですから、ニコチンアミドはサーチュインの活性化に重要な役割を果たしていると考えられます。

私たちのグルカゴン欠損動物ではニコチンアミドをメチル化するNNMT (nicotinamide N-methyltransferase) の発現が著しく低下していました³⁾。そしてグルカゴンを投与するとNNMTの発現は上昇しました。NNMTはいわばニコチンアミドを異化する(壊す、不活性化する)方向に働く酵素です。グルカゴンがNNMTの発現を増やすと、結果的にサーチュインの働きは抑制されるのかも

しれません。そうするとグルカゴンは日々の血糖・アミノ酸の制御だけではなく、寿命の制御にも関与している可能性が出てきます。グルカゴンによって蛋白質や脂質の異化が亢進するような状況では長生きは難しい、ということなのかもしれません。

【河盛】 また新たなグルカゴンの意義が見出されるかもしれませんね。最近の基礎研究の進歩により、グルコース代謝を超えて全栄養素の代謝に関わるグルカゴンの重要な意義、また α 細胞の知られざる機能と存在意義など、とても興味深い新知見が次々と得られてきました。これら最先端の基礎研究にてグルカゴンを巡る真実を明らかにするのみならず、次のステップでは臨床的意義を見出し、疾患治療や健康維持に役立てることが必須と考えられます。単なる「血糖値を上昇させるホルモン」から「総合的エネルギー調節因子」として認識が変わったグルカゴンですが、まだまだ明らかとすべき課題は山積みです。

References

- 1) Gromada J, et al. *Endocrine Rev.* 2007, 28:84-116.
- 2) Hayashi Y, et al. *Mol Endocrinol.* 2009, 23:1990-9.
- 3) Watanabe C, et al. *Diabetes.* 2012, 61:74-84.
- 4) Hayashi Y, and Seino Y. *J Diabetes Investig.* 2018, 9:464-72.
- 5) Okamoto H, et al. *Endocrinology.* 2015, 156:2781-94.
- 6) Solloway MJ, et al. *Cell Rep.* 2015, 12:495-510.
- 7) Kim J, et al. *Cell Metab.* 2017, 25:1348-61.
- 8) Dean ED, et al. *Cell Metab.* 2017, 25:1362-73.
- 9) Holst JJ, et al. *Diabetes.* 2017, 66:235-40.
- 10) Aguilar-Parada E, et al. *Diabetes.* 1969, 18:717-23.
- 11) Kawamori D, et al. *Diabetes.* 2003, 52:2896-904.
- 12) Kawamori D, et al. *J Biol Chem.* 2006, 281:1091-8.
- 13) Kawamori D, et al. *Cell Metab.* 2009, 9:350-61.
- 14) Talchai C, et al. *Cell.* 2012, 150:1223-34.
- 15) Chambers AP, et al. *Cell Metab.* 2017, 25:1-8.
- 16) Rodriguez-Diaz R, et al. *Nat Med.* 2011, 17:888-92.
- 17) Thorel F, et al. *Diabetes.* 2011, 60:2872-82.
- 18) Thorel F, et al. *Nature.* 2010, 464:1149-54.
- 19) Lam CJ, et al. *Diabetes.* 2018, 67:674-86.
- 20) Kawamori D. *J Diabetes Investig.* 2019, 10:26-8.
- 21) Cigliola V, et al. *Nat Cell Biol.* 2018, 20:1267-77.
- 22) Bonner-Weir S, and Orci L. *Diabetes.* 1982, 31:883-9.
- 23) Samols E, and Stagner JI. *Am J Med.* 1988, 85:31-5.
- 24) Bosco D, et al. *Diabetes.* 2010, 59:1202-10.