

糖尿病領域 エキスパート対談

臨床編



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



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

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

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

糖尿病治療の新機軸

～グルカゴン測定によって糖尿病治療はどう変わるのか

【河盛】GLP-1受容体作動薬およびDPP-4阻害薬といったインクレチン関連薬は、糖尿病治療戦略において大きな変革をもたらしました。これらはインスリン分泌促進効果に加え、過剰グルカゴンの抑制効果を有することから、糖尿病の病態認識におけるグルカゴンの重要性について再度目を向けさせることとなりました。そして現在、このグルカゴンや α 細胞について研究面においても注目が集まっています。そこで、今後の糖尿病の治療や検査においてグルカゴンをどのように捉えていくべきなのか、主に臨床的側面から考えていきたいと思えます。

1. 糖尿病の臨床病態におけるグルカゴンの意義

【河盛】糖尿病を治療していくにあたり、様々な臨床検査を通じた病態の把握が必須であることは言うまでもありません。単にHbA1c値や血糖値のみでなく、肝機能や腎機能、脂質代謝などの生化学的検査も含め、その病態を総合的に判断することが必要です。一般の患者さんはHbA1c値や血糖値が高いと、それを治療にて下げたいかなければならないとは理解しています。しかし、それだけでなく自分の体内ではどのような代謝が行われているのか、そのことを正しく理解していくことが、より良い自己管理にもつながると考

えられます。また、これらの検査を通じて、医療者側も患者さんにとって何が重要なのかを見極める必要もあります。

一例を考えてみましょう。高齢女性でBMIは18.5、話を聞いてみると食が細くてあまり食べられない、それでもHbA1cが8.5%と高めです。もう一方で、中年男性、BMIは27.5と肥満で大食漢、それでHbA1cを見ると同じく8.5%です。この2人は共にHbA1cが8.5%とコントロール不良の糖尿病と判断されるのですが、果たして同じ状態、病態と考えて良いのでしょうか。まず、糖尿病における高血糖の主要因としてインスリンの分泌不全と作用不全が挙げられます。これを見極める上で臨床的には血中インスリン濃度を測定し、高血糖の原因が分泌の低下か、それともインスリン感受性の低下なのか判断します。しかし、これのみで正しく代謝状況を評価できているのか、しばしば判断が難しい局面があります。そこで、病態を正しく理解するもう一つの判断材料としてのグルカゴンの有用性を考えてみます。

先ほどの高齢女性は食も細く痩せており、インスリン分泌が悪くて高血糖を呈していると予想することができます。こうした症例の場合、グルカゴン分泌はおそらく正常、もしくは亢進していても僅かと想定されます。しかし、エネルギー同化作用を有するインスリンが絶対的に不足し、一方でグルカゴンはエネルギー異化作用を呈するため、肝糖放出の亢進で高血糖を呈し、またアミノ酸代謝亢進による体蛋白、特に骨格筋の崩壊や減少が進んでしまいます。いわば代謝の低回転状態にあるとも言え、高血糖の治療にはインスリン治療が必須となります。

一方、肥満男性のような場合では、しばしば血中インスリン濃度がかかなり高値となる場合があります。しかし、それだけインスリンが分泌されているにもかかわらず血糖値は下がらず、高血糖が持続しています。このような状態は一般的にはインスリン抵抗性と判断されますが、血糖値が下がらないのみでなく、上がる主要因としてグルカゴンが浮上してきます。インスリンが多量に分泌されているのに、その作用を上回るグルカゴンが分泌され、結果的に高血糖になっていると考えられます。この症例では代謝が高回転の状態にあると言えるでしょう。こうした場合にインスリン治療のみを行うと、エネルギー同化により肥満の

助長、また高インスリン血症による動脈硬化進展の危険性もあります。つまり、単にインスリンを増加させる治療では不適切となる危険性があるといえ、食事、運動療法やその他インスリン増加をきたさない治療が必要となります。もちろん過剰グルカゴンの抑制も有力な治療法候補となります。このように糖尿病の病態に合わせた治療法の選択において血糖、インスリンにグルカゴンを加えて考慮することがより有用となると思われます。

また、糖尿病の自然史において空腹時や食後の血糖推移を見ていく¹⁾、その動きがインスリンだけでは十分に説明できないことがあります。こうした場合、グルカゴン分泌異常の評価が病態把握には有用となると考えられます。先ほど挙げました肥満症例のように、高血糖に対して治療を行っていても、実は合併症にとって害になっている場合があるかもしれません。いわば血糖値は、いろいろなことが起こった数式の最後の答えのようなものです。一方、診療においてはこの数式における最初の数字と最後の答えだけ見て、途中でどのようなことが関与しているのかを考えなければなりません。そのためには、できるだけ多くの必要な因子を拾い上げて当てはめ、予想していく必要があるでしょう。

——グルカゴンとインスリン測定の糖尿病治療における意義、そして痩せている、太っているなどの体型による治療法選択における意義はいかがでしょうか。

【河盛】これら両者は全身のエネルギー代謝に深く関与するゆえ、様々な疾患の病態理解に繋がると考えられます。糖尿病の治療法の選択では、病態の進行具合によってどのような治療介入が適切かは大きく違ってきます。例えばそれまでに糖尿病の治療を全くせずに悪化してきた症例の場合、インスリンの作用が低下し、グルカゴンの作用が亢進しているとすると、高血糖、すなわち血管内エネルギー循環が過剰の一方で臓器内や細胞内エネルギーは不足している、という二面性を有します。このような状態で運動療法を行い、また食事を極端に絞ってしまうと骨格筋などではエネルギーが不足して、結果として身体が疲弊してしまいます。このような時はインスリンをきちんと使用することが必要となります。このように血糖値やHbA1c値のみならず、インスリンとグルカゴンを評価することは、代謝異常を悪化させずに適

切な治療法を導くうえで有用と考えられます。また同様に体型によるこれらホルモンバランスの違いを確実に評価し、それを適正化する治療法を選択するべきかと思われま

す。糖尿病治療において食事療法が重要であることは言うまでもありませんが、これにおいても単なる制限ではなく、摂取栄養素の適正化による理想的な代謝回転の再現への修正が必要となると考えられます。そして、摂取するエネルギーとそのバランスを適切化して運動不足を補い、そこでインスリンやグルカゴンを評価し、これらの調節不全が考えられた場合に、それを正すべく適切な薬物治療を行うべきかと考えています。しかし、例えば初診で来られた症例でHbA1cがかなり高値な場合などは、まず高血糖そのものによる悪影響の排除のためにも速やかなインスリン治療が必要と考えられます。一旦、高血糖による代謝異常を是正し、その後にインスリン、グルカゴン考慮した適切な治療を選択すべきでしょう。

2. グルカゴン測定から見えてくるもの

—従来のグルカゴン測定についての問題点とは何でしょうか。

【河盛】 プログルカゴンは様々な細胞に発現し、各細胞によって主なプロセシング様式は異なります。最近の基礎研究により、 α 細胞でグルカゴンに加えGLP-1とGLP-2が、一方で消化管でもグルカゴンが産生・分泌されていることがわかってきました。また、様々な中間産物や代謝産物も存在し、またGLP-1、GLP-2のアミノ酸配列がグルカゴンとの高い類似性を示すなど、従来の一抗体による測定における問題点と限界が見えてきました(図1)。言い換えますと、これまで使用されてきたRIA法での測定値にはグルカゴンの他にも様々なものを含有している可能性があります。

そこで二抗体サンドイッチELISA法の登場となりますが、これによりグ

ルカゴン測定の正確性が飛躍的に向上したといえるでしょう。一例として兵庫医科大学グループからの報告を挙げます。OGTTにおける血中グルカゴンの挙動は、健常人では糖負荷により減少を示す一方、2型糖尿病では一旦増加し、その後の減少もゆるやかと、それぞれ以前のRIA法で測定したグルカゴンの応答パターンと一緒でした²⁾。やはり抗グルカゴン血清30Kを用いたRIA法は、グルカゴン値の変化に関してはある程度正しい測定が可能だったと考えられます。しかしELISA法での実測値を見てみると、RIA法の報告と比較して1/3から1/5であり、やはりRIA法におけるグルカゴン値の過大評価が想定されます。今後、以前のRIA法で測定したデータについては、再検討が必要ではないかと思っています。

—グルカゴン測定の臨床研究についてはいかがでしょうか。

【河盛】 私共は1型糖尿病検診において血漿グルカゴン値を評価しました³⁾。検診時血糖値は40mg/dlから400 mg/dlと広く分布していましたがグルカゴン値も同様に広く分布し、その間に明らかな相関は見られませんでした。一般的には血糖値が低い時にはグルカゴン分泌は増加し、高血糖時には抑制されるはずですが、測定時血糖値が低い群でもグルカゴン値は増加しておらず、一方の高血糖群ではグルカゴン値は低下しておらず、少なくとも血糖に反応した分泌

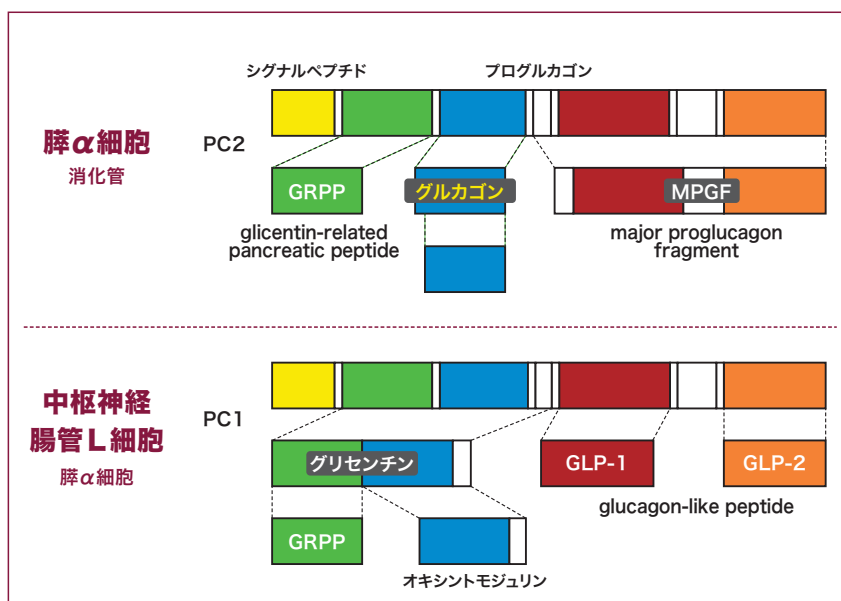


図1 プログルカゴンのプロセシングによる異なったホルモンの産生

調節が障害されていると考えられました(図2)。さらにHbA1c値など血糖値管理指標もグルカゴン値と有意な関連は示しませんでした。肝機能、脂質代謝、体重など多くの臨床指標と血漿グルカゴン値との関連見られないなか、唯一かつ強い相関を示したのが血清尿素窒素(BUN)値でした(図2)。このグルカゴンとBUNとの相関はグルカゴンとアミノ酸代謝との関連を示唆します。まず、アミノ酸は急性負荷にてグルカゴン分泌を刺激します。一方でグルカゴンは肝臓でのアミノ酸代謝を亢進し、結果としてATP産生とともに尿素サイクルにより尿素窒素を産生します。すなわち、グルカゴン分泌異常(過剰)によるアミノ酸代謝の亢進が想定されます。

【林】BUNとグルカゴンの関係はたいへん興味深いです。私たちはグルカゴン遺伝子を欠損するマウスを作成して、その表現型を解析してきました。このマウスはグルカゴンを欠損するにもかかわらずほぼ正常血糖を示します⁴⁾。一方で、詳しく解析をしてみると、このマウスではアミノ酸代謝、特にアミノ酸を糖新生に利用可能な基質へと転換する働きが障害されており、その結果高アミノ酸血症を呈することが明らかとなっています⁵⁾。グルカゴンとアミノ酸の関係に関する研究は近年急速に深まっていますが、私自身の未発表データを合わせて考えると、「グルカゴン

はアミノ酸代謝の恒常性維持に必須のホルモン」であると私は捉えています⁶⁾。

【河盛】林先生の基礎研究結果からも、グルカゴン分泌異常とアミノ酸の代謝亢進に何らかの関係があるのは間違いありません。グルカゴンが高値だからアミノ酸代謝が亢進するのか、アミノ酸代謝の亢進によってグルカゴンが高値になるのか、それはわかりません。しかし、このように相関が見られるのは、体内の状況を鋭敏に感知してグルカゴンを適切に調整していると考えられることができると思います。

【林】河盛先生のデータは1型糖尿病患者さんのリアル・ワールド・データです。特殊な負荷がかかった状態のものではありません。こうしたデータを見ると、やはりBUNが高値になることによってグルカゴン分泌が促進されると考えられるのではないのでしょうか。

【河盛】実際のところはわかりません。1型糖尿病では健常人と比してグルカゴン値は高いといえるのですが、原因としては膵β細胞からのインスリンなどを介した膵島内調節機構不全、一方で外因性インスリンによる不十分な効果、インクレチン効果の減少などが考えられます(図3)。一方、BUNを見てみるといわゆる正常範囲内で、健常人と比較して非常に高値であるわけではありません。正常範囲内のBUNであってもグルカゴンが高値になることによってアミノ

酸代謝が亢進し、このような相関になったと考えています。一方、これら結果は健康診断時のものであり、サンプル採取時の時間、食事状況、インスリン使用状況などが、全くランダムな状況でデータを取っています。それでも他の因子と比較してBUNだけが強い相関を示しました。もちろん、蛋白質を含む食事の影響もあるかと思われませんが、蛋白質をたくさん摂取したからといって血中のBUNがすぐに増加するわけではありません。腎機能も正常範囲内ですので、ある程度直接的なアミノ酸代謝の影響を反映していると考えています。

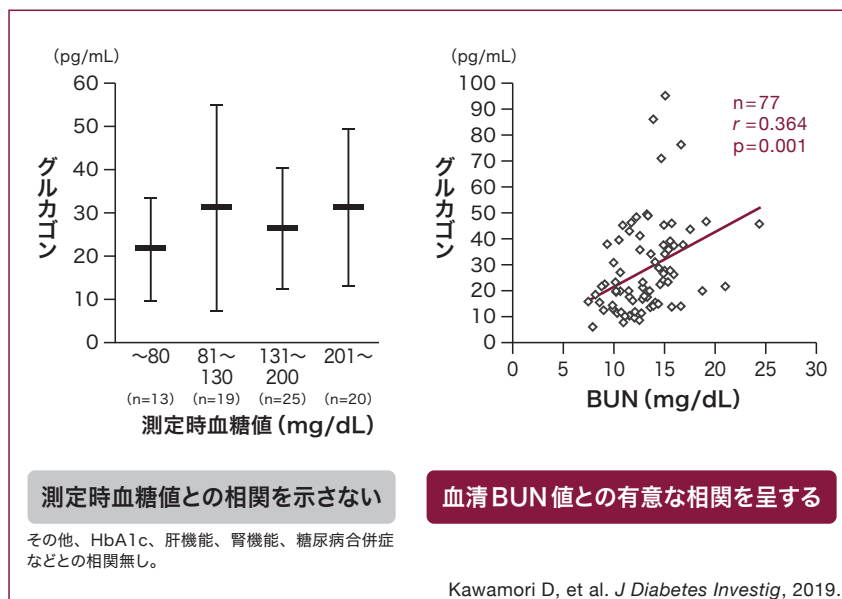


図2 1型糖尿病患者健診におけるグルカゴン値の評価

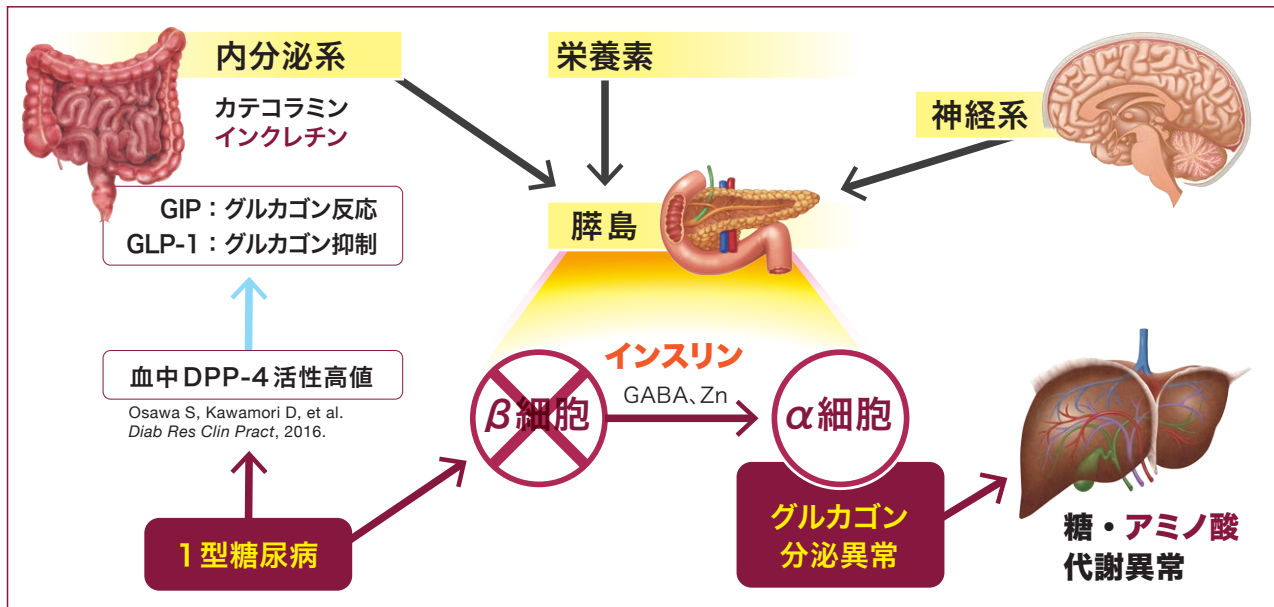


図3 1型糖尿病におけるグルカゴン分泌異常の意義

3. 糖尿病治療薬とグルカゴン

—糖尿病治療薬のグルカゴンへの影響はいかがでしょうか。

【河盛】スルホニルウレア薬(SU薬)はβ細胞からのインスリン分泌を促進する薬剤ですが、α細胞にも作用してグルカゴン分泌を刺激することが知られています。同様に速効型インスリン分泌促進薬(グリニド薬)もグルカゴン分泌促進作用を有します。一方、ビグアナイド薬のメトホルミンはその作用の一部として肝臓においてグルカゴン作用に拮抗し、肝糖産生を抑制することが報告されています⁷⁾。またインクレチン関連薬、すなわちDPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬はともにGLP-1によるグルカゴン分泌抑制⁸⁾、特に過剰分泌の抑制を増強し、この作用が大きな薬効的意義であると認識されています。そして近年登場したSGLT2阻害薬では、その使用により血中グルカゴンが増加することが報告され、話題となりました^{9), 10)}。

—SGLT2阻害薬におけるグルカゴン増加の意義は何なのでしょう。

【河盛】SGLT2阻害薬によるグルカゴン増加を報告した論文においては肝臓の内因性糖新生も評価されており、その増加も示されています。これからは一見、SGLT2阻害薬はグルカゴンを増加させることにより糖尿病を悪化させるように

も見えます。でも実際は、高血糖は改善し、加えて肝機能や脂質などの様々な代謝パラメーターも改善します。そこでこのSGLT2阻害薬使用時のグルカゴン増加の意義を考えてみます。まず、SGLT2阻害薬によって尿糖排泄が増加しますが、生体にとっては非生理学的なエネルギーの喪失となります。そこでこのエネルギー喪失に対する代償として、肝臓や脂肪組織に貯蓄されたエネルギーを全身に供給します。この肝糖放出や脂肪分解などを効率的に促進するものが、まさにグルカゴンといえます。従って身体にとってはグルカゴンを増加させ、エネルギー供給を増加させることは目的となります。このグルカゴン作用の増加は、肝臓にとっては糖を中心とした様々な貯蔵エネルギーの放出をもたらし、結果的には脂肪肝などの改善につながります。また脂肪組織も同様に減少を示し、これは肥満解消につながります。临床上、SGLT2阻害薬にて体重の減少のみならず、肝機能や脂質代謝の改善がみられることも多いですが、これらは単に高血糖が改善したことのみならず、グルカゴン作用によるものであると考えられます。ただ注意しなければいけないこととして、グルカゴン作用により肝アミノ酸代謝も亢進している可能性があります。となると不足アミノ酸は骨格筋より供給されることとなりますので、骨格筋量の低下、す

なわち筋力低下やサルコペニアにつながってしまう危険性があります。SGLT2阻害薬におけるグルカゴンの意義を明らかとするためには、今後多くの症例の経験と検討が必要であると言えます。

—林先生、この流れについて何かご意見ありますか。

【林】河盛先生も、ご指摘されていますように「グルカゴンの上昇=悪」ということは決してありません。SGLT2阻害薬によりグルカゴン分泌が増加するという報告が随分話題になってきました。ただ、この報告はグルコスクランプ試験によるものであり、またグルカゴン分泌の増加は有意ではあるものの倍増というほどではありません。ですから、グルカゴン分泌を増やすからSGLT2阻害薬はよくないと考える必要はまったくありません。ただ、日本人においてSGLT2阻害薬がどのように代謝に影響を及ぼすかというデータは充分揃っていないと思いますので、今後もSGLT2阻害薬の投与前、投与後の患者さんの基礎データを、グルカゴン濃度を含めてきちんと集めることが重要だと思います。

グルカゴン作用を抑制すると耐糖能が改善しますが、ここにはGLP-1の存在が必須であることがわかっています。グルカゴン作用を抑制するとフィードバック制御によりグルカゴンの産生が増えますが、その時に（グルカゴンと同じくプログルカゴンを前駆体とする）GLP-1も増えて、その結果として耐糖能が改善するわけです。GLP-1が糖尿病の治療において有用であることは言うまでもありませんが、グルカゴンを過剰に抑制することは必ずしも糖尿病の治療に有用ではないと思います。

【河盛】その通りだと思います。グルカゴン作用の代謝回転における重要性を考えると、グルカゴンが増加しているのか、正常なのか、もしくは低下しているのかわからない段階で、例えば薬剤などで強力にグルカゴンを抑え、高血糖の改善が得られて安心していると、実際はグルカゴン作用不足により代謝回転が低下し、肝臓にどんどんエネルギーが蓄積する一方で筋肉などではエネルギー不足となっている、ということもあるかもしれません。基礎研究の結果では、グルカゴン受容体欠損マウスでは肝グリコーゲン含量が増加している一方、骨格筋グリコーゲン含量は減少していると報告されています¹¹⁾。つまり、グルカゴン作用が少ないの

で血糖値が上がらない、少ないインスリンで高血糖のコントロールができる、というのは、単に結果として血糖値が下がって見えているのであって、実際のエネルギーの流れは停滞している可能性もあります。そして、最終的に肝臓にはグリコーゲンをはじめエネルギーが蓄積して脂肪性肝疾患のような病態となる一方、筋肉には肝臓から到達するエネルギーが少なくなって骨格筋が衰弱する、という結果となる危険性もあるかもしれません。

インスリンとグルカゴンは互いに対立しているのではなく、協調してエネルギーの流れを正しくコントロールしていると捉えるべきだと思います。これまでの代謝疾患診療ではインスリンを中心とした見方がほとんどでしたが、今後そこにグルカゴンを加えることが必要となると思われます。インスリンとグルカゴンの分泌がともに不足して代謝回転が悪い状態なのか、逆にインスリンとグルカゴンの分泌がともに過剰となりエネルギーが浪費されている状態にあるのかなど、いろいろなパターンを考え、診療にあたるべきかだと思います。

糖尿病の診療を行うにあたり、その病態把握につながる判断材料が多ければ多いほど良いと思っています。食事、運動、社会生活、そしてインスリンやグルカゴン、他のホルモンなど、非常に多くの要因が複雑に絡み合い、それらの結果が血糖値やHbA1c値に現れているわけですので、適切な治療介入を行うためにはこれらを裏付けるいろいろな傍証が必要となってきます。

—情報は多いに越したことはないということですね。検査に関しては血糖、インスリン、グルカゴンなどがありますが、他に何か必要なものはあるのでしょうか。

【林】アミノ酸は非常に重要です。私はグルカゴンの真に特異的な生理作用はアミノ酸代謝の制御であると言っても過言ではないと考えています。生理的状況のもとでの糖代謝の制御や糖尿病の病態の理解を深めるためには、アミノ酸に関わるデータを収集していくことは不可欠でしょう。

【河盛】総合的なエネルギー代謝の視点で考えると、アミノ酸の評価は必要だと思います。さらに肝臓におけるエネルギー代謝への影響を考えるとコルチゾールをはじめ、様々な内分泌系も重要かと思われます。

—こうした考え方は糖尿病だけでなくNAFLDや他の疾

患にも応用可能かと思いますが、いかがでしょうか。また脂質代謝への影響などはいかがのでしょうか。

【林】デンマークのHolstグループは、NAFLDにおける血中アラニンに注目しています。NAFLDにおいてアラニン濃度が上昇しているということ報告しているのですが、彼らはその原因はグルカゴンの作用不全にあると考えているようです。NAFLDによりグルカゴンの分泌低下が起きるとい病態もあるでしょうし、グルカゴンが十分に分泌されても、いわば“肝臓のグルカゴン抵抗性”のような病態によりアミノ酸代謝が正常に制御されないという病態も考えられます。こうした海外のデータがどこまで日本人に当てはまるのか興味深いところです。

【河盛】こうした流れから、グルカゴンは単に低血糖時に血糖値を上げるホルモンではなく、低血糖時以外にも重要な働きをしているということを理解すべきかと思います。加えてアミノ酸ばかりでなく脂質代謝においても関わることより、全身の栄養状態に対する根本的なシステムコントローラーとして捉えていく必要性があるかと思っています。

【林】グルカゴン産生腫瘍(グルカゴノーマ)ではグルカゴンの過剰産生によりアミノ酸濃度が下がります。低アミノ酸血症はグルカゴノーマの診断基準にふくまれている一方で、糖尿病はグルカゴノーマにおいて必発ではありません。また、グルカゴノーマの壊死性遊走性紅斑に対する治療としてアミノ酸と脂質の補給が有効であることが知られています。

糖尿病だけを意識していると、グルカゴノーマは非常に稀であることもあり、このようなことは話題にあがるのが少ないのですが、グルカゴンの生理作用を考える上で非常に大きなヒントを与えているかと思っています。

【河盛】グルカゴノーマがグルカゴン過剰状態の典型だとすると、もう一つの重要な病態はグルカゴンが極端に少ない状態、例えば腺全摘例です。もちろんインスリンが枯渇しますのでインスリン治療が必須ですが、少量のインスリン投与量でも高血糖が是正されます。しかしこれで安心して、グルカゴンの絶対不足により肝糖放出をはじめエネルギーの代謝回転は悪化し、肝臓からの適切なエネルギー放出が滞り肝障害につながる危険性があります。しかし、現在はこうした場合のグルカゴン同時投与はなかなか

難しい状況です。まずは積極的な運動を推奨するなど、肝臓から糖や脂質を放出させ、肝障害を軽減すべく指導しなければなりません。グルカゴンの減少が重要な病態を示す糖尿病以外の疾患としては、こうした例が挙げられるかと思っています。将来的にはこれらインスリンとグルカゴンの作用をうまくコントロールし、エネルギーの停滞を起さないようにすることが必要となるとかと思っています。

4. グルカゴンが持つ臨床応用の可能性

—グルカゴンからみた今後の糖尿病治療についての展望はいかがでしょうか。

【河盛】まずは過剰なグルカゴン作用の抑制による治療効果が考えられます。しかし、単に作用を抑制するのみではなく、本質的には適正化が必要でしょう。もう一つは分泌の適正化かかと思っています。特にGLP-1は高血糖時にグルカゴン過剰分泌を抑制し、一方でGIPはグルカゴン必要時に分泌を促進すると報告されており、インクレチン関連薬がこれに役立つかと思っています。

【林】糖尿病治療にはインスリンとグルカゴンの作用を考えるにあたって血中アミノ酸濃度の制御という視点を加えると新しい側面が見えてくるかと思っています。グルカゴンは糖新生の原料としてアミノ酸を消費することにより血中アミノ酸濃度を下げながら、同時に血糖値を上昇させます。一方でインスリンはブドウ糖の利用を促進して血糖値を下げますが、同時に成長因子として血中アミノ酸を使ってタンパク質合成を促進することにより血中アミノ酸濃度を下げます。

こうした作用の中でグルカゴンがなくなるとどうなるでしょう。まず、血糖値が上がりにくくなるのでインスリン需要も下がります。血糖値としてはバランスが取れた状態になるのですが、血中アミノ酸濃度を下げる要素がすくなくなるので高アミノ酸血症が起ってしまいます。グルカゴン受容体ブロッカーを使用すると高アミノ酸血症を発症する、あるいはグルカゴン作用欠損の動物モデルは高アミノ酸血症を示しますが、このようなメカニズムを考えると理解しやすいかと思っています。

私のような基礎研究者の立場からすると、やはり糖尿病の臨床の先生にアミノ酸代謝に興味を持っていただきたい

と思っています。折々においてアミノ酸濃度を測定していただく。特にグルカゴン濃度を測る際にアミノ酸濃度も測るようにしていただけると、生理学的にも、病態生理学的にも、さらに理解が深まることでしょう。

【河盛】本邦では糖尿病罹患率が増加し、また高齢化が進んでサルコペニアが増えていることが問題になっています。そう考えると、単に血糖値だけ見て治療をしていたらいい時代は終わったという感があります。血糖を入りに肝臓や骨格筋といった全身の臓器、糖やアミノ酸といった全ての栄養素、そしてあらゆる代謝に目を向けていくことが必要となってきています。特に私共や林先生の研究結果から見えてくるのは、糖尿病におけるアミノ酸代謝異常の合併です。糖尿病は総合的な栄養代謝疾患と捉えられ、実際には「糖尿病」という名前はあまりふさわしくないのかもしれませんが。やはりグルカゴン、インスリンや血糖値のみならず様々なものに目を向けて病態を正しく修正していくことが重要かと考えます。

【林】基礎研究においても臨床においても、測定しやすいものが頻回に測定され、そのデータに基づいてロジックが構築されていきます。学問はそうして形成されるものなのでしょうが、測定が難しかったものが測定できるようになって、急に景色やロジックが変わるということはしばしばあります。グルカゴンについても真の値が測定されるようになって糖尿病の病態の理解が深まったりあらたまったりする、そうしたいわばパラダイムシフトのようなことが起こるのではないのでしょうか。その際にはアミノ酸代謝にも注目が集まるだろうと私は考えています。

私どものプレリミナリーなデータでは、普通のマウスに高蛋白食を食べさせても、そんなに血中アミノ酸濃度は上がりません。ところがもともとアミノ酸濃度が高いグルカゴン欠損マウスが、高蛋白食を食べるとさらにアミノ酸濃度が上がります。これはグルカゴンがないと血中アミノ酸濃度

がうまくコントロールできないことを示す非常に明確なデータです。

——糖尿病合併症におけるグルカゴン測定の貢献についてはいかがでしょうか。

【河盛】糖尿病合併症の最終的なエンドポイントを心血管疾患とすると、インスリンとグルカゴンのバランス異常が様々な代謝異常を惹起し、特にインスリン過剰は動脈硬化を促進することが想定されます。従って、グルカゴンを捉えることにより、インスリンとのバランスを是正して動脈硬化の進展抑制に貢献できるかと思います。一方、糖尿病固有の合併症である神経障害や腎症が進行するとインスリンのみならずグルカゴンの分泌、代謝に影響を及ぼします。自律神経障害によりグルカゴン分泌反応不全が惹起され、低血糖の悪化や遷延より重大な危険をもたらすことなど、病態の複雑化や悪化に関与していると考えられます。従って、合併症の状態によってもインスリン、グルカゴンを通じてエネルギー代謝にどのような歪みが生じているのかを詳しく考える必要があるかもしれません。また高頻度に合併する脂肪性肝疾患においても、グルカゴンを測定に加えることで病態を正しく理解でき、治療につながると思われます。今後、臨床的にグルカゴンを評価することで糖尿病のみならず、様々な疾患の病態の理解が進み、より適切な治療法の選択や新たな治療戦略の開発につながることを期待されます。

References

- 1) Kendall DM, et al. *Am J Med.* 2009, ;122:S37-50.
- 2) Matsuo T, et al. *J Diabetes Investig.* 2016, 7:324-31.
- 3) Kawamori D, et al. *J Diabetes Investig.* 2019, 10:62-66.
- 4) Hayashi Y, et al. *Mol Endocrinol.* 2009, 23:1990-9.
- 5) Watanabe C, et al. *Diabetes.* 2012, 61:74-84.
- 6) Hayashi Y, Seino Y. *J Diabetes Investig.* 2018, 9:464-72.
- 7) Miller RA, et al. *Nature.* 2013, 494:256-60.
- 8) Hare KJ, et al. *Diabetes.* 2010, 59:1765-70.
- 9) Ferrannini E, et al. *J Clin Invest.* 2014, 124:499-508.
- 10) Merovci A, et al. *J Clin Invest.* 2014, 124:509-14.
- 11) Lee Y, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012, 109:14972-6.