

東京内科医会 内分泌代謝フォーラム ～糖尿病治療の新機軸～

糖尿病診療に活かすグルカゴンの理解 ～基礎と臨床～

■ 2019年8月31日

■ 東京都医師会館 2階講堂



演者

河盛 段先生

大阪大学医学部
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
医学部講師



座長

菅原 正弘先生

菅原医院 院長/
東京内科医会 名誉会長

座長からのメッセージ

近年、DPP-4阻害薬やGLP-1受容体作動薬の開発により、糖尿病治療においてはインスリンだけでなくグルカゴンにも注目が集まるようになりました。グルカゴンについては、従来、低血糖時における肝臓内の糖放出、糖新生といったインスリン拮抗ホルモンとして認識されてきましたが、最近の研究によりインスリンと協調してエネルギーの流れを整えるといった認識に変わりつつあります。また、糖尿病下において高血糖時にはグルカゴン分泌過剰、低血糖時にはグルカゴン分泌不全といった調節異常が起こっており、糖尿病が単にインスリンの異常だけで発症しているのではないことがわかってきました。

こうしたことが解明された大きな要因としてグルカゴン測定飛躍的な進歩があります。従来の競合RIA法では難しかったグルカゴン測定がサンドイッチELISA法の登場によってより特異的なグルカゴン測定を可能にしました。現在、測定は民間の検査センターで可能です。

今回の講演によりグルカゴンへの知見を深め、患者さんの病態に合った適切な糖尿病治療に役立てたいと思います。

Summary

- 糖尿病下では高血糖時のグルカゴン分泌過剰、一方で低血糖時のグルカゴン分泌不全がみられ、それぞれの病態に深く関与する。
- グルカゴンとインスリンは血糖の制御において拮抗するのではなく、協調してエネルギーの流れを調整している。
- 1型糖尿病症例におけるBUNとグルカゴンとの強い相関は、グルカゴンとアミノ酸代謝との機能的関連を示唆する。
- 今後、より病態に即した糖尿病治療の実践に向け、従来の血糖値やHbA1c、インスリンに加え、グルカゴンにも注目することが重要と考えられる。

共催：東京内科医会
株式会社エスアールエル
株式会社コスミックコーポレーション

糖尿病診療に活かすグルカゴンの理解 ～基礎と臨床～

河盛 段 先生

大阪大学医学部 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 医学部講師

Keywords : エネルギー移動調節因子 血糖恒常性 プログルカゴン グルカゴン調節異常

「糖尿病とは何か」を考える

日常临床上、「血糖値が高いと言われました」と来院される患者さんは多くいらっしゃいます。しかし、この方々を単に「糖尿病」の一言で片付けて画一的に治療を行ってもよいのでしょうか。例えば、70歳代の女性でHbA1cは8.5%、BMIは18.5と痩せ型で、お話を伺ってみると食も細くて困っている。一方で次の方は55歳の男性で同じくHbA1cは8.5%ですが、大食漢でBMIは27.5と肥満体型です。このおふたりともHbA1c値は等しく8.5%ですが、果たして糖尿病の病態は同じなのでしょうか。そこでまず「糖尿病とは何か」を改めて考えなければいけません。

糖尿病は言うまでもなく、「血糖値が高い」疾患と定義されます。すなわち本来は生体にとって重要なエネ

ギー源であるはずのグルコースが血中に過剰になり、その結果血管障害により様々な合併症を起こすことが問題となってきます。一方で見落としてはならない側面として、細胞や臓器内においては逆にグルコースが不足し、機能異常に至ることが挙げられます。そして血液中から細胞や臓器内にグルコースを移動させるのがインスリンです。したがって、インスリン作用不足が糖尿病病態の中心であることは想像に難くありません。しかし一方でなぜ、血管内のグルコースが過剰となるような病態が生じるのでしょうか。糖尿病の病態を正しく捉え、適切に治療を行うためにはこの点において様々なことを考慮しなければいけません。すなわち、中枢神経系から消化管系、肝臓、骨格筋や脂肪組織など数多くの臓器が生体にとって重要なエネルギー源であるグルコースの調整に関わっています。そしてそれらの中心にあるのが膵島ホルモンであるインスリンとグルカゴンであります。

そもそも糖尿病の病態の中心としてはインスリンの膵β細胞分泌不全と標的臓器での抵抗性が認識され、治療にはこれらに対する薬剤が多く使用されています。それに加え近年、インクレチン関連薬の登場を契機にグルカゴンの重要性が再び注目されてきています。**糖尿病ではグルカゴンの分泌調節異常、すなわち高血糖時の分泌過剰、一方で低血糖時の分泌反応不全がみられ、それぞれの病態に深く関与することが再認識されてきています**(図1)^{1,2)}。

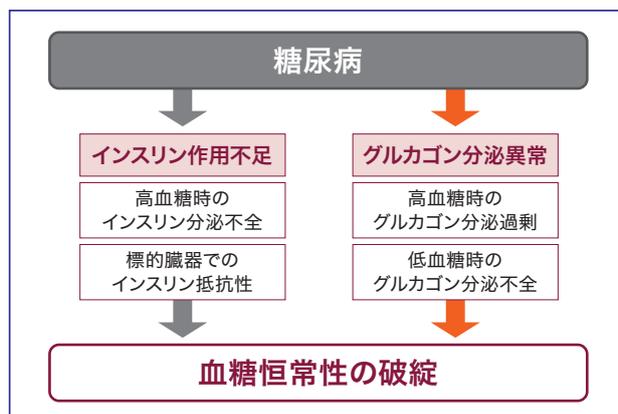


図1 糖尿病の病態におけるインスリンとグルカゴン

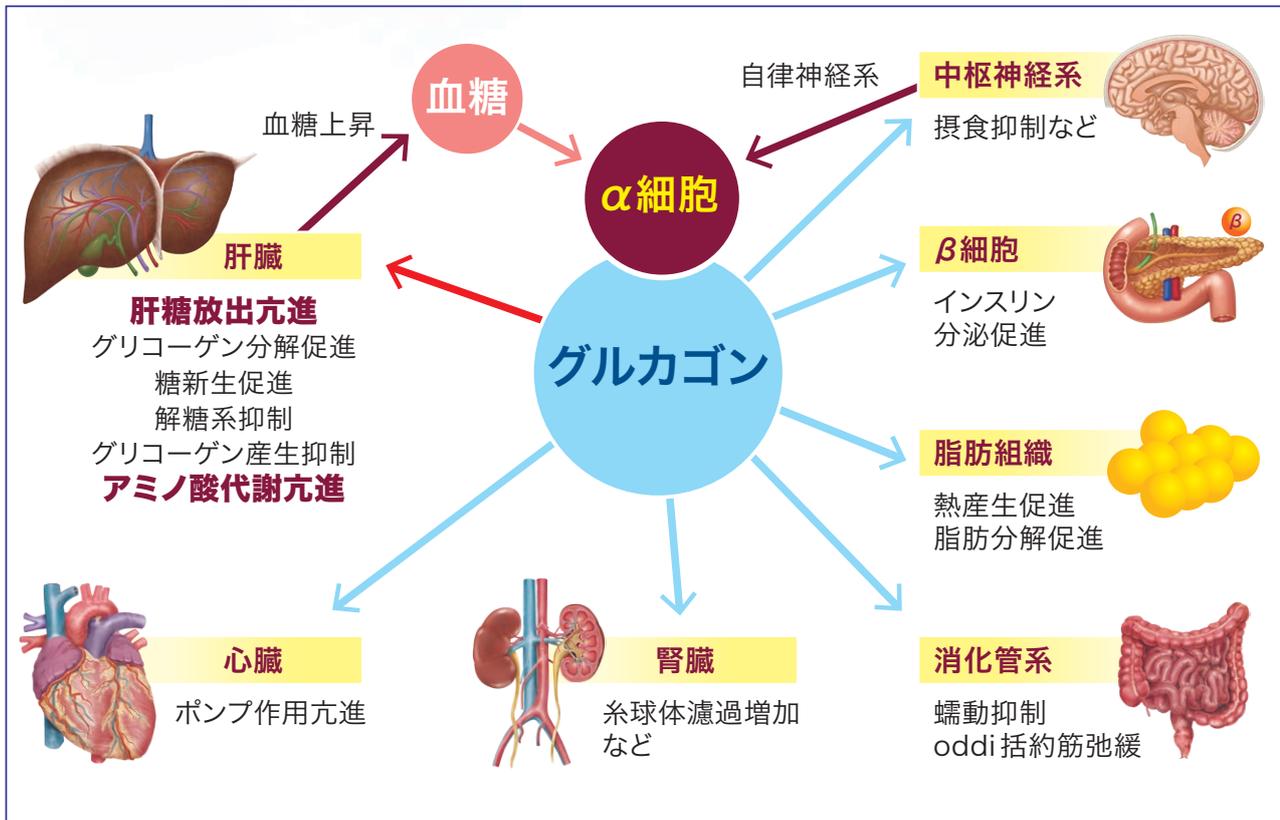


図2 グルカゴンの多彩な生理作用

グルカゴンの働きと生理的意義

グルカゴンは広く一般的に、血糖低下時に分泌が亢進し血糖値を上昇させる抗低血糖ホルモンとして知られ、またインスリン拮抗ホルモンとも位置づけられています。しかし、この働きはグルカゴンの多くの働きの一側面に過ぎません。グルカゴンは多くの生理的な働きを有することからも、生体において最重要なホルモンの一つと考えられます(図2)。肝臓において短期的にはグリコーゲン分解、長期的には糖新生を亢進し、肝グルコース放出を増加させ、これをもって抗低血糖作用を発揮します。しかし、肝臓においては他にも多くの作用を発揮し、特にアミノ酸代謝の促進が目立っています。このように多彩な生理作用を有するグルカゴンですが、これらの合目的な意義を考えてみます。

まず、グルカゴンは肝臓においてグルコース放出をはじめエネルギーを放出・分解する作用を有します。また

脂肪組織では脂肪分解を促進します。結果としてこれらエネルギー蓄積臓器から様々な形で放出されたエネルギー源が全身に供給され、次いで中枢神経や骨格筋といったエネルギー消費臓器へと送られることとなります。一方、グルカゴンにより亢進した循環器系臓器はこのエネルギーの移動をより効率化し、同時に分泌刺激されたインスリンは移動してきたエネルギーの細胞・臓器への取り込みを促進しています。このように考えると、**グルカゴンは単なる低血糖に対する拮抗ホルモンではなく、全身への適切なエネルギー供給を行っている「エネルギー移動調節因子」である**と言えます。

同様に「血糖値を下げる」ホルモンであるインスリンの働きを考えると、その本質は細胞・臓器へのグルコースの取り込みや利用にあると言えます。すなわち、**インスリンは血糖値を下げるのが主目的ではなく、その生理作用の結果として血糖値が低下している、と考えるこ**

とができます(図3)。すなわち、グルカゴンとインスリンは決して糖代謝において拮抗しているのではなく、**協調してエネルギーの流れを調整している**。つまり、グルカゴンにより肝臓など貯蔵臓器より放出されたエネルギーがエネルギー消費臓器へと送られ、そこでインスリンの作用により効率よく取り込み・利用される、そしてこれらエネルギーの流れの結果として残ったグルコースの循環である血糖値は一定に維持されていると考えるべきでしょう(図4)。

糖尿病におけるグルカゴンの病態的意義

このようにインスリンとともに全身のエネルギー・グルコース代謝において重要な役割を担っているグルカゴンですが、1970年代から糖尿病におけるその分泌異常の存在が提唱されており³⁾、さらに食後高血糖はグルカゴン分泌異常によるものであるとも報告され⁴⁾、病態への関与が示唆されています。これらの報告においては、1型・2型に関わらず、糖尿病では高血糖時グルカゴン過剰の一方、低血糖時グルカゴン反応不全を呈することが述べられています。すでにこのころからグルカゴンの病

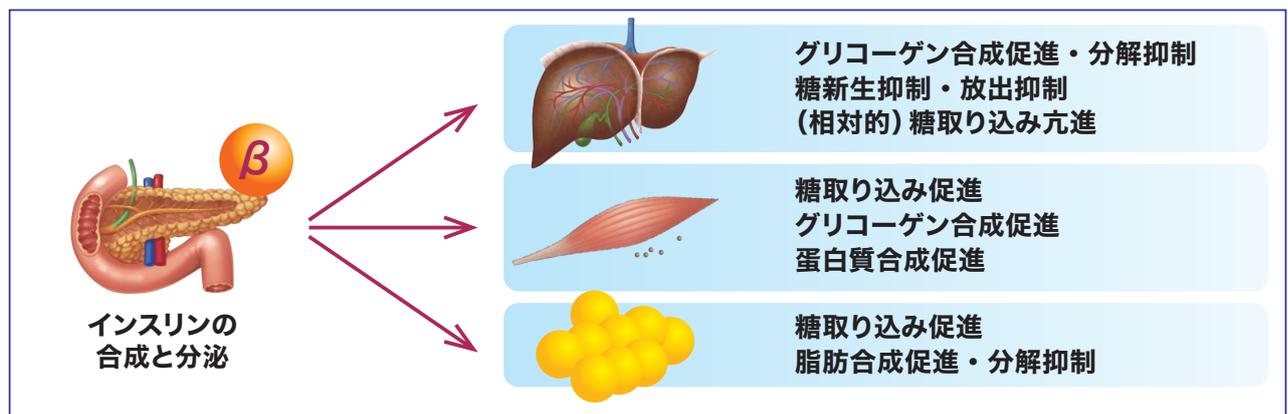


図3 糖代謝における主なインスリン作用

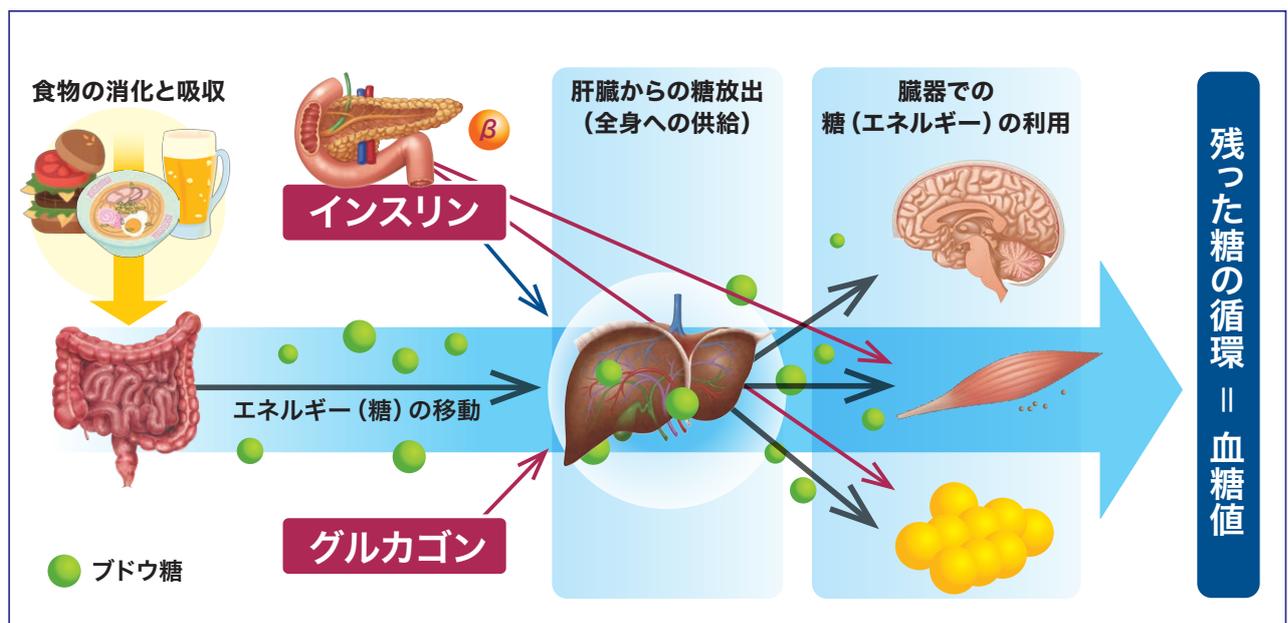


図4 グルカゴンとインスリンが協調する“糖の流れ”

態における重要性が知られていたとも言えます。

それでは、血糖に応じたインスリンとグルカゴンの動きを考えてみましょう(図5)。まず、食後など血糖が増加してきている場合、インスリン分泌は増加し、消化などで取り込んだエネルギーを速やかに肝臓や末梢臓器に取り込ませて利用できるようにします。この時にグルカゴン分泌は抑制され、肝臓からのグルコース放出は低下することで、よりインスリンによるエネルギー同化を促進します。しかし、糖尿病状態ではまず、インスリン分泌が不足する、もしくは分泌タイミングが悪いことが想定され、これにより本来処理されるはずのエネルギー利用が滞り、血糖値としては低下がみられません。さらに、このような状態では分泌抑制されるはずのグルカゴンはむしろ増加して過剰となり、引き続き肝糖放出を促進し、血中エネルギー過剰(=高血糖)が持続・増悪していきます。

一方、絶食や運動など、なんらかの原因によりエネルギー不足となり、血糖値が低下してきた場合、まずインスリン分泌は低下し、エネルギー同化作用が抑制されます(図6)。この時にグルカゴンは速やかに分泌亢進し、肝臓などエネルギー貯蔵臓器からのグルコースといったエネルギー放出を促進します。結果として血糖値は増加し、血中に増加したグルコースが中枢神経系や骨格筋へ送られ、利用されます。このため、

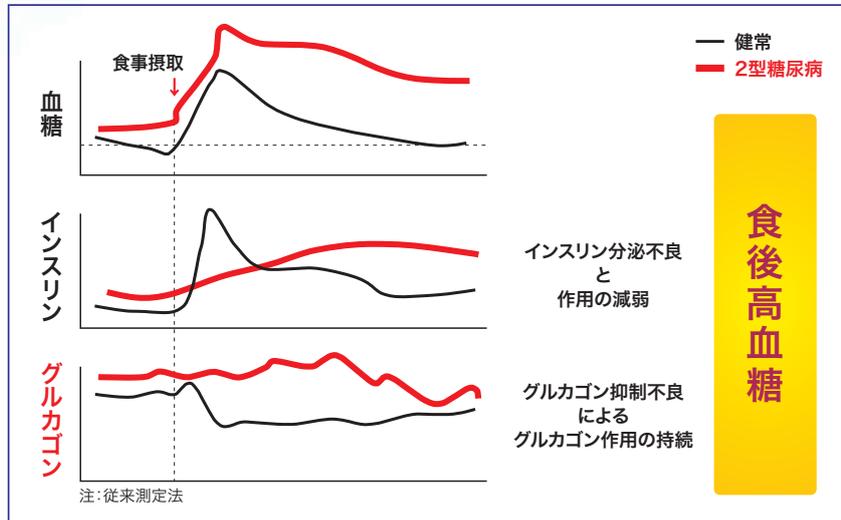


図5 糖尿病における膵島ホルモン分泌異常

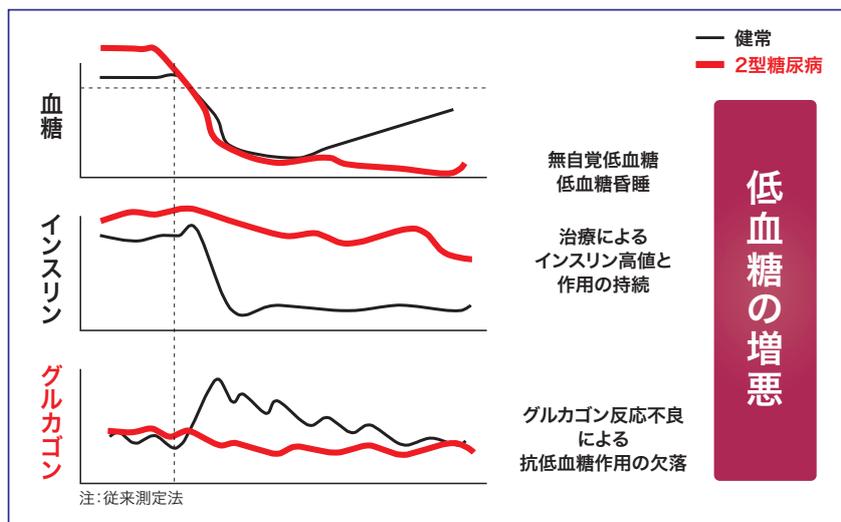


図6 糖尿病におけるグルカゴン分泌反応不良

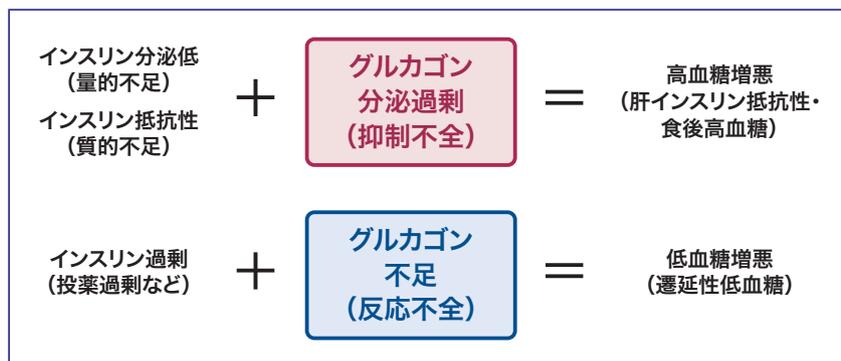


図7 グルカゴン分泌異常が糖尿病の病態を悪化させる

このような状況下においても通常ならば低血糖とはならず、ヒトは活動を継続することができます。一方で糖尿病状態では薬剤作用の持続やインスリン注射のため、インスリンが速やかに低下しません。このような時にでもグルカゴンが適切に反応して分泌が増加して肝糖放出を促進すれば、低血糖に陥ることはありません。しかし、糖尿病罹病が長くなるにつれ、様々な要因によりグルカゴン分泌反応が鈍化・悪化し、低血糖からの回復が悪化していきます。そして、これが無自覚低血糖や低血糖昏睡といった重篤な低血糖につながっていくことになります。

糖尿病患者においては顕著な高血糖を呈するのみならず、低血糖への脆弱性を呈するなど、非常に大きな血糖変動を有します。これまでは、インスリンの分泌や作用が不足するから高血糖となる、インスリンの過剰があるから低血糖になる、と単純に考えられてきましたが、実際はこれらにグルカゴン調節異常が重なることにより、極端な高・低血糖を呈していると考えられます。すなわち、糖尿病においては、インスリン分泌と作用のみに異常が認められるのではなく、**グルカゴン分泌にも異常が認められ、高血糖と低血糖という糖尿病における極めて重要な病態の両方に深く関与している**と言えます(図7)。

グルカゴン分泌の調節メカニズムを探る

このように、インスリンのみならずグルカゴンの分泌調節異常が糖尿病の病態形成において重要であることが示されました。では、グルカゴン分泌調節はどのようになされているのでしょうか。これまで、膵 α 細胞からのグルカゴン分泌は血糖など栄養状態に加え、中枢・自律神経系、内分泌系などで調節されていることが報告されてきました(図8)⁵⁾。一方、これまで示したように、生体内におけるグルカゴン分泌は血糖変動やインスリンと見事に呼応し絶妙に調節されています。これまで提唱されてきたメカニズムのみでは、グルカゴン分泌のファイン・チューニング、そしてグルカゴン分泌異常の惹起メカニズムは十分に説明できません。日本で膵 β 細胞機能障害メカニズムの研究を行っていた私は、2005年にアメリカ・ボストンのジョスリン糖尿病センターに研究留学を行いました。その時に師事したDr. Rohit Kulkarniより研究課題として指示されたものが、この膵 α 細胞グルカゴン分泌調節メカニズムとその異常の解明でした。

これに対してどのような観点で研究を進めるべきか思案した中、もともと β 細胞とインスリンの研究を行っていた私は、 α 細胞が位置する膵ランゲルハンス島(膵島)に注目しました。 α ・ β 細胞をはじめ、複数のホルモン分泌細胞が一堂に会する膵島では、80年代の解剖学的検討により微小還流や傍分泌を介した細胞間相互作用の存在が示唆されていました^{6,7)}。すなわち、膵島の大多数を占める β 細胞が膵島内で α 細胞、そしてグルカゴン分泌に影響を与えている可能性を考慮し、研究を進めました。

マウスに対してstreptozotocin (STZ)を投与し、化学的に β 細胞を破壊すると、インスリン欠乏とともに極端な高血糖を呈します。この時に血中グルカゴンを評価したところ、高血糖にも関わらず極めて高値を呈しました。そこで、このインスリン欠乏高血糖マウスにphloridzinを投与し、インスリンを使用せずに血糖を正常化したところ、血中グルカゴン濃度は血糖低下にも関わらず同様に低下しました。すなわち、 β 細胞非存在下のグルカゴン分泌は通常と「逆の動き」をすることより、 β 細胞を介



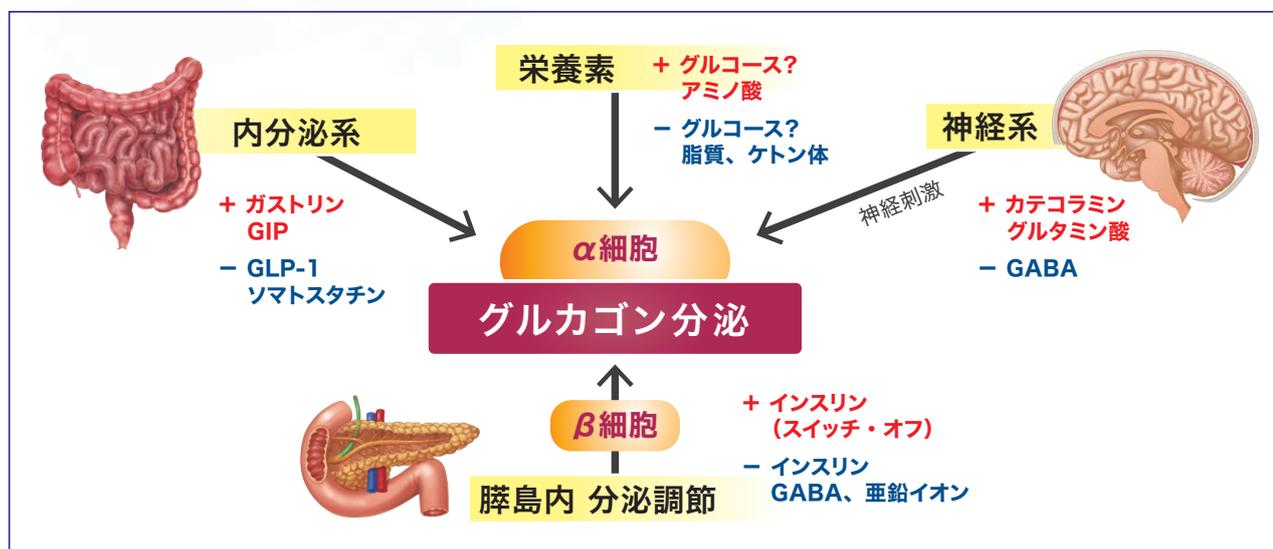


図8 グルカゴン分泌調節メカニズム

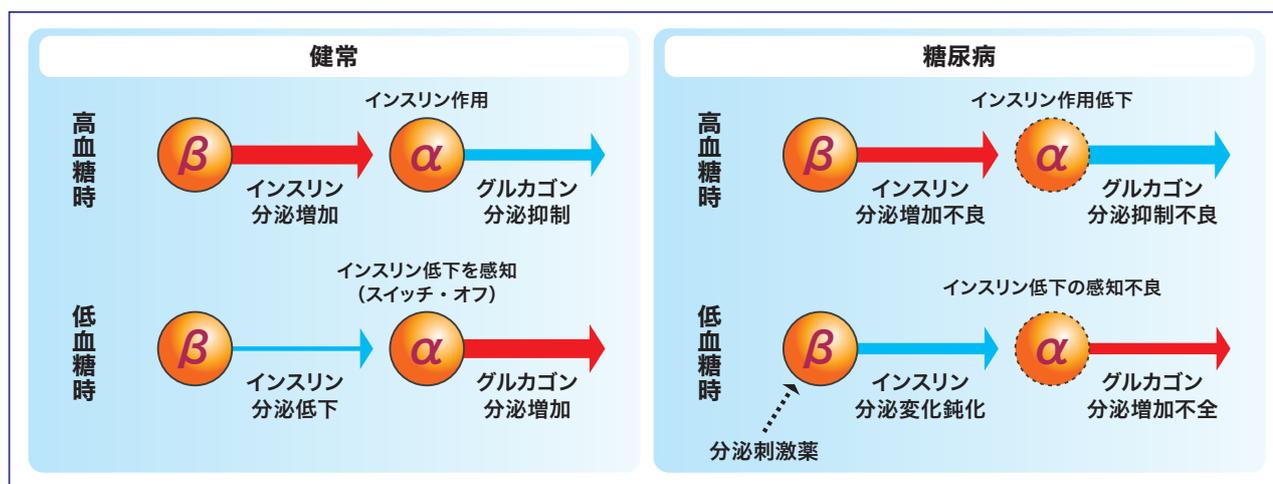


図9 インスリンを介したグルカゴン分泌調節のモデル

した膵島内作用の重要性が示唆されました⁸⁾。 β 細胞の最も重要な機能はインスリンの産生と分泌です。実際に我々が作成した α 細胞特異的インスリン受容体欠損マウスでは、顕著な肥満や糖尿病を呈さないにも関わらず、随時高血糖と高グルカゴン血症、アミノ酸刺激時のグルカゴン過剰分泌、そして絶食誘導性低血糖時のグルカゴン分泌反応不全といった糖尿病と同一のグルカゴン分泌調節に重要な役割を担っていることを生体内におい

て証明することができました⁹⁾。すなわち、これまで知られていたグルカゴン分泌調節メカニズムに加え、膵島内での細胞間相互作用による分泌調節といった新たなメカニズムがあることを見出しました(図8)。

これらをふまえ、糖尿病におけるグルカゴン分泌調節異常におけるインスリン作用を介したモデルを示します(図9)。高血糖時に増加した β 細胞からのインスリンが α 細胞に作用し、グルカゴン分泌を抑制します。逆に低血糖時は β 細胞からのインスリン分泌低下を α 細胞が鋭

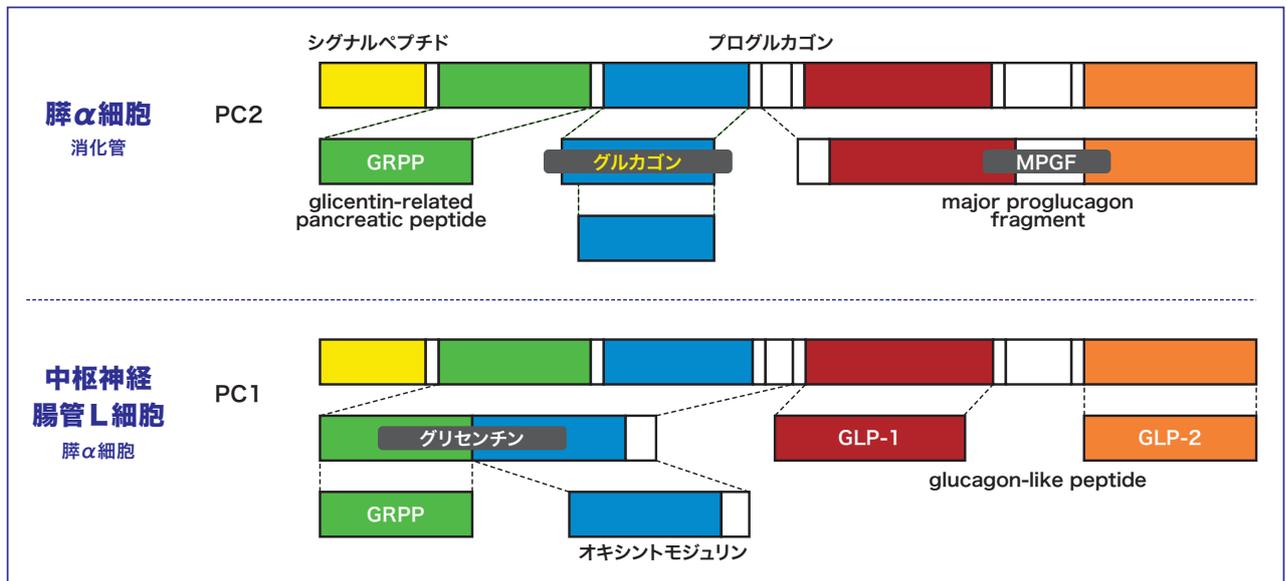


図10 プログルカゴンのプロセッシング

敏に感知し、代償的にグルカゴン分泌が増加します。一方で糖尿病状態では高血糖にも関わらず β 細胞からのインスリン分泌が不良となる場合が多く、また α 細胞におけるインスリン作用も低下しており、結果としてグルカゴン分泌抑制不全が惹起されます。また、低血糖時は治療薬などにより、本来抑制される β 細胞インスリン分泌の変化が鈍化し、 α 細胞インスリン変化感知不良も相まって適切なグルカゴン分泌増加が得られません。このように、糖尿病においてはグルカゴンのかたや過剰、一方で不足という一見不可解な分泌異常を呈しますが、膵島内分泌調節を考慮することによって説明が可能となりました¹⁾。実際にグルカゴン分泌細胞モデルにおいて、糖尿病を模倣する高グルコース負荷がグルカゴン分泌過剰を惹起し、同時にインスリンシグナルの低下を示すことを見出しています¹⁰⁾。これら一連の基礎研究により、グルカゴンは単に血糖値により調節されるのではなく、**膵島内作用をはじめとした様々なメカニズムにより制御されており、これらの障害が糖尿病におけるグルカゴン分泌調節異常を惹起する因子となる**ことがわかりました。そして、このグルカゴン分泌調節異常が、インスリン作用不足と相まって糖尿病における血糖恒常性の破綻に寄与している

と言えます。

グルカゴン臨床検査の進歩

基礎研究により糖尿病におけるグルカゴンの病態的意義、そしてその分泌調節メカニズムと調節異常について多くのことが判明してきました。しかし、これらを糖尿病治療へ応用するためには臨床評価が必須となります。現在、分子生物学的研究の進歩に伴い、1970年代より用いられてきた従来法グルカゴン radioimmunoassay (RIA) における問題点が露呈してきました。グルカゴンは前駆体であるプログルカゴンより切り出されて産生されますが、このプログルカゴンは膵 α 細胞に加え、中枢神経系や消化管L細胞にも発現しています(図10)。 α 細胞と消化管L細胞のごく一部では Prohormone Convertase (PC)-2 の働きによりグルカゴンが産生される一方、その他の部位は非機能性ペプチドとなります。中枢神経系と消化管L細胞ではPC-1によりグルカゴン部位はオキシントモデュリンとして、また、他部位はグリセンチンや glucagon-like peptide (GLP)-1 および GLP-2 にプロセッシングされます。同様に α 細胞でもごく一部ですがGLP-1/2を産生しています。このように、一つの遺伝

子産物より多くの生理活性物質を産生していることは限られた遺伝情報の有効活用であると考えられますが、同時に同一もしくは類似したアミノ酸配列を有する複数の物質が様々な場所で産生されることとなり、抗体を用いた免疫測定においては問題となってきます。実際、これまでのC末端認識一抗体法では、プログルカゴン由来の多くのグルカゴン類縁物質などとの交叉反応や、血液中の夾雑物による影響が問題視されています¹¹⁾。すなわち、これまで蓄積されてきたグルカゴンに関する臨床知見を今一度見直す必要があると言えます。

近年、このような問題点を打破するべく、二抗体を用いたサンドイッチenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法が開発されました。前述のC末端認識抗体に加え、N末端認識抗体を併用して「真の膵由来」グルカゴンを測定しようという試みです。これによりグルカゴンと相同部位を有する様々な類縁物質との交叉反応、また断片化したグルカゴンの影響を排除する原理です。実際に様々な検証が行われ、**このサンドイッチELISA法が従来のRIA法と比べて高い正確性を有することが示され^{12,13)}**、本邦においても2018年から臨床検査として保険収載されました(グルカゴノーマの診断目的としての「膵グルカゴン」もしくは「グルカゴンELISA」)。

このサンドイッチELISA法を用いた臨床研究について紹介したいと思います。兵庫医科大学からの報告で、健常人および2型糖尿病患者に対して75g-OGTTを行い、血漿グルカゴン濃度について評価しています¹⁴⁾。健常人では糖負荷による血糖上昇に呼応してグルカゴン濃度は速やかに低下しますが、2型糖尿病患者では糖負荷により逆にグルカゴン濃度が増加し、その後も高値が持続しています。以前にRIA法で評価したグルカゴン変動パターンとは同一であり、糖尿病でグルカゴン分

泌異常が存在することの病態的意義はゆらぎません。しかし、ELISA法で評価した血漿グルカゴンの絶対値は従来のRIA法と比して1/3～1/5と少なく、これまでのRIA法では様々な「グルカゴン以外」のものも含めて評価していたと考えられます。このように、新規グルカゴン測定法の開発と応用がグルカゴン病態学において大きなブレイクスルーとなったと言えます。

グルカゴン臨床検査の応用： 1型糖尿病における病態評価

新規グルカゴン測定法の開発は、これまでの知見の確認のみならず、病態の理解においても大きな進歩をもたらしました。私達はこのサンドイッチELISA法を用いて、1型糖尿病健康診断において随時血漿グルカゴン値を評価しました¹⁵⁾。その結果、1型糖尿病患者における血漿グルカゴン濃度は広く分布し、先程の兵庫医科大学からの報告と比して、健常人よりも高値であり、2型糖尿病患者とほぼ同等のレベルを呈しておりました。興味深いことに、測定時血糖値との相関や一定の傾向は見られず、少なくとも血糖応答性のグルカゴン分泌調節が破綻していることが想定されます(図11)。糖尿病における

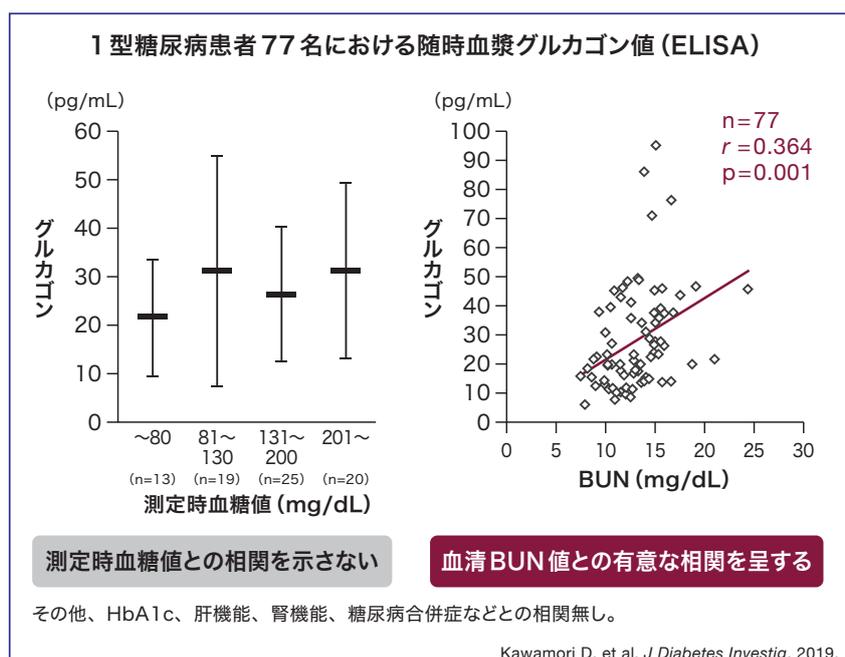


図11 1型糖尿病におけるグルカゴン値の評価

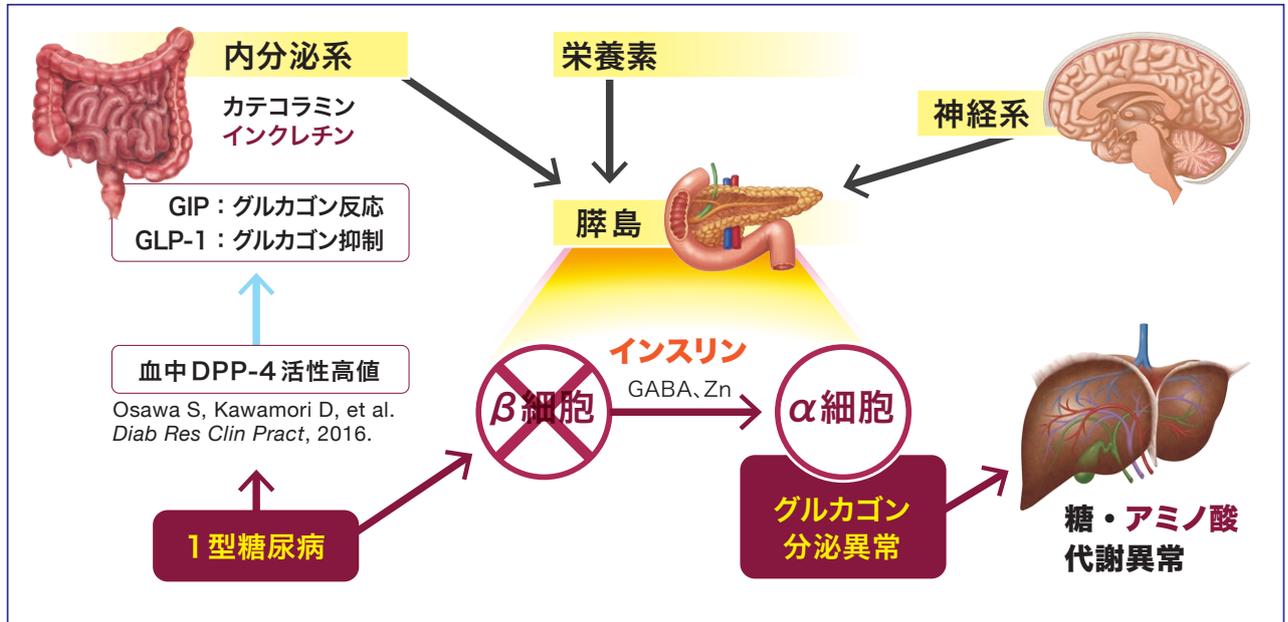


図12 1型糖尿病におけるグルカゴン分泌異常のモデル

グルカゴンはその分泌過剰が高血糖増悪に、そして反応不全が低血糖遷延に関与することをお話し致しました。実際に健診受検者において、「無自覚低血糖がある」と答えた症例では、「無自覚低血糖はない」症例と比して有意に血漿グルカゴン値が低値であり、低血糖病態への関与が確認されました。加えて、血漿グルカゴン値と関連する臨床指標の検索においては血清尿素窒素(BUN)値のみが有意な相関を呈する一方(図11)、その他の糖代謝・脂質代謝・肝機能・腎機能・糖尿病合併症などの指標との関連は見られませんでした。なお、これら健診受検者において、2年度間での血漿グルカゴン値の有意相関も確認され、各症例においてグルカゴン分泌は一定傾向で持続していることも示されました¹⁶⁾。

これらのグルカゴン分泌調節異常の背景メカニズムや意義を考えてみますと、まず1型糖尿病ではβ細胞の破壊や高度障害があり、インスリンなどを介した膵島内でのグルカゴン分泌調節に異常が生じていると考えられます(図12)。また、同様の1型糖尿病健診による評価で、血漿dipeptidyl peptidase (DPP)-4酵素活性が健常人と比して有意に高値を呈することを見出しております¹⁷⁾。

すなわち、グルカゴン過剰を抑制するGLP-1、一方でグルカゴン分泌を促進して不足を補う glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) のDPP-4による分解が亢進しており、グルカゴンに対する十分なインクレチン効果が得られないことも、その分泌調節異常につながっていると考えられます。

一方、グルカゴンとBUNとの相関はいかがでしょうか。BUNは体内の窒素代謝の産物ですが、生体における窒素源はアミノ酸となります。興味深いことに、いくつかのアミノ酸が急性効果としてα細胞からのグルカゴン分泌を刺激する一方、グルカゴンは肝臓においてアミノ酸代謝を亢進していることがわかってきています^{18,19)}。肝臓においてアミノ酸が代謝されると、炭素はグルコースやケトン体、またTCAサイクルに入りATPとして利用されますが、同時に窒素を含有する有毒なアンモニアも生成されます。この解毒は尿素サイクルによってなされ、結果として尿素窒素(UN)が産生されます(図13)。すなわち、1型糖尿病における血漿グルカゴンと血清BUNとの強い相関はアミノ酸とグルカゴンとの機能的関連を臨床的に確認したものとも考えられます。

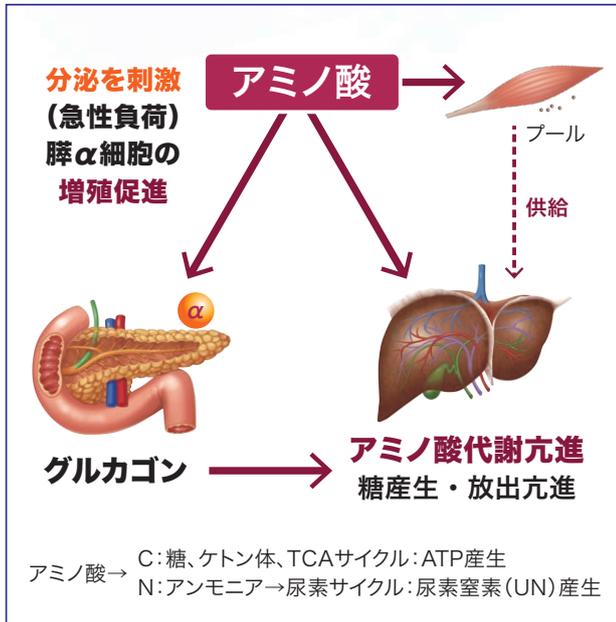


図13 グルカゴンとアミノ酸の機能的関連

これら1型糖尿病における血漿グルカゴン値の臨床評価より見えてきたものとしては、**血糖応答性グルカゴン調節異常の存在と血糖コントロール(高・低血糖)増悪への寄与、グルカゴン値とBUNとの強い相関から高グルカゴンによるアミノ酸代謝亢進の示唆**があり、そして年度間でのグルカゴン値の相関からはグルカゴン分泌(異常)状態の持続など重要な病態が判明し、1型糖尿病はインスリン欠乏による糖代謝異常のみならず、蛋白質・アミノ酸代謝異常も含有する総合的栄養代謝障害であるとも考えられます。

グルカゴンを考慮した糖尿病治療展開

このようにグルカゴンの基礎研究に加え、新しい測定法の登場により多くの臨床知見が得られてきています。そこで、今後のグルカゴンを考慮した糖尿病治療について考えてみたいと思います。最初に「血糖値が高いと言われました」と来院された二症例で、同じHbA1c:8.5%ながらBMI:18.5の70歳代の女性と、BMI:27.5の55歳男性です(図14)。

やせた高齢女性の場合、食も細いことよりインスリン

分泌不良・欠乏が病態の中心であることは想像に難くありません。グルカゴンは正常～やや過剰と考えられ、結果としてエネルギー摂取が少ないにも関わらず高血糖を呈しています。このような状態はインスリンとグルカゴンが織りなす代謝回転が低回転となっていると考えられ、その是正にて適切なエネルギー摂取とともにインスリンの補充を行い、血糖のみならず細胞・臓器内エネルギー不足を改善させる必要があります。血糖値のみにとらわれて極端に食事などを絞ってしまうと、エネルギー失調の増悪とともに筋力低下など身体の衰弱を招く恐れがあります。

一方の中年男性の場合、過食もありまた肥満も著明なことより、インスリン分泌はむしろ過剰であるにも関わらず高血糖であると想定されます。臨床上也極めて高い血清インスリン濃度を呈することも少なくありません。しかし、インスリンが十分あるにも関わらず高血糖が改善しません。おそらくインスリン作用を上回るグルカゴン過剰が存在し、肝糖放出の亢進などにより高血糖状態が持続していると考えられます。このような場合は代謝高回転型の高血糖となりますが、高血糖是正のためにインスリンを補充すると、さらなる肥満の助長や動脈硬化性疾患リスクの増大を招く恐れもあります。このような場合はエネルギー摂取をはじめ、インスリンとグルカゴンとのアンバランスを正していく必要があります。このように、今後の**より病態に即した糖尿病治療の実践に向け、従来行っていた血糖値やHbA1c、インスリンの評価に加え、グルカゴンにも注目し、一例一例適切な治療法を選択することが求められるのではないのでしょうか。**

糖尿病病態の理解と把握のみならず、近年はこの重要なグルカゴン作用を標的とした治療薬も開発されています。DPP-4阻害薬といったインクレチン関連療法の大きな効果は記憶にも新しいことと思います。また、SGLT2阻害薬の様々な作用においてグルカゴンがその一端を担うことも注目されています。糖尿病のみならず肝障害や肥満の改善効果を併せ持つ、グルカゴン受容体を標的とした薬剤も開発されています²⁰⁾。これまでその重要性は認識されていましたが、実臨床への反映方法が

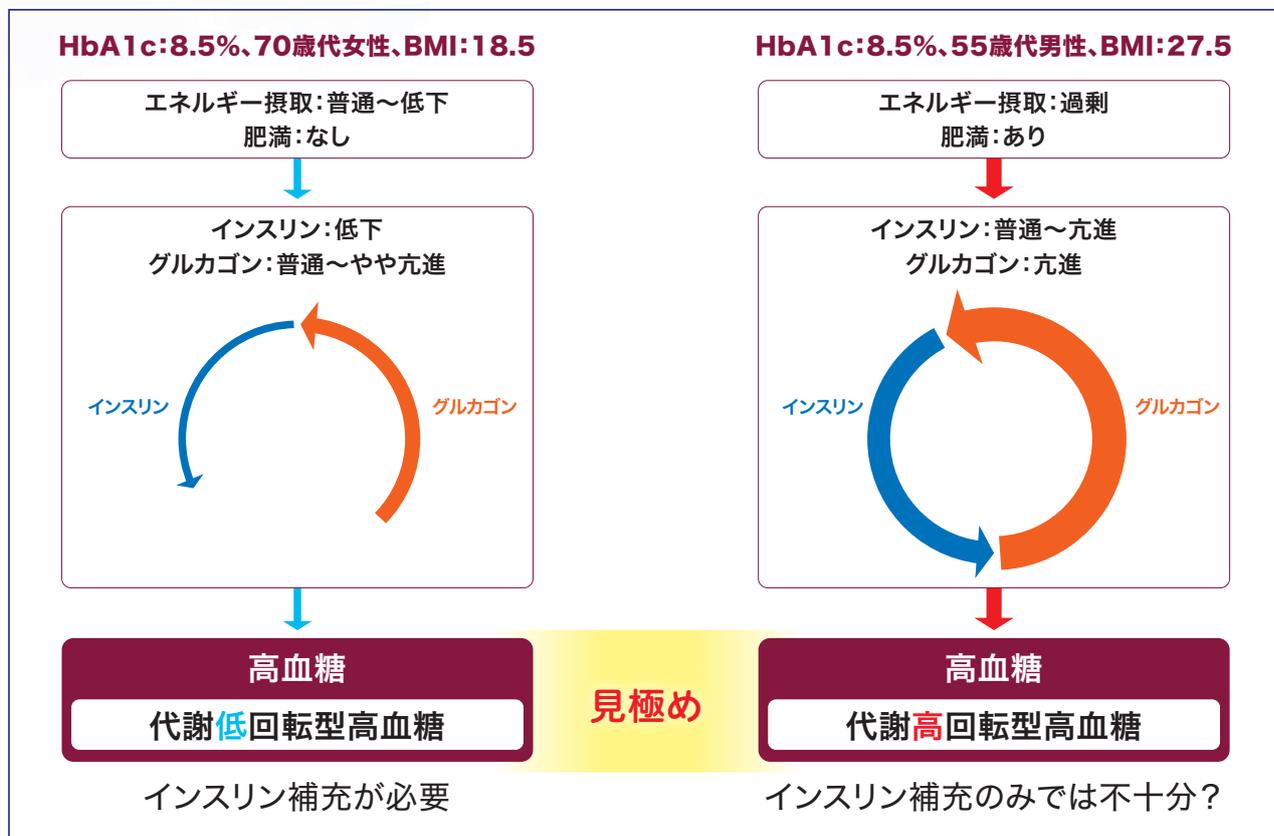


図14 代謝回転におけるインスリンとグルカゴン

乏しかったグルカゴンにおいてその臨床評価が可能となった今、病態を理解して最適な治療を選択できるようになった、糖尿病診療における一つのターニングポイントではないか、とも考えられます。

References

- 1) Kawamori, D: *Diabetol Int* 8:248-56, 2017.
- 2) Gromada, J, et al.: *Nat Rev Endocrinol* 14:694-704, 2018.
- 3) Muller, WA, et al.: *N Engl J Med* 283:109-15, 1970.
- 4) Gerich, JE, et al.: *JAMA* 234:159-5, 1975.
- 5) Gromada, J, et al.: *Endocr Rev* 28:84-116, 2007.
- 6) Bonner-Weir, S, Orci, L: *Diabetes* 31:883-9, 1982.
- 7) Samols, E, Stagner, JI: *Am J Med* 85:31-5, 1988.
- 8) Kawamori, D, et al.: *Diabetes Obes Metab* 13 Suppl 1:21-30, 2011.
- 9) Kawamori, D, et al.: *Cell Metab* 9:350-61, 2009.
- 10) Katsura, T, et al.: *PLoS One* 12:e0176271, 2017.
- 11) Bak, MJ, et al.: *Eur J Endocrinol* 170:529-38, 2014.
- 12) Wewer Albrechtsen, NJ, et al.: *Diabetologia* 57:1919-26, 2014.
- 13) Miyachi, A, et al.: *Anal Bioanal Chem* 409:5911-8, 2017.
- 14) Matsuo, T, et al.: *J Diabetes Investig* 7:324-31, 2016.
- 15) Kawamori, D, et al.: *J Diabetes Investig* 10:62-6, 2019.
- 16) Kawamori, D, et al.: *J Diabetes Investig*: doi: 10.1111/jdi.13134, 2019.
- 17) Osawa, S, et al.: *Diabetes Res Clin Pract* 113:135-42, 2016.
- 18) Holst, JJ, et al.: *Diabetes* 66:235-40, 2017.
- 19) Hayashi, Y, Seino, Y: *J Diabetes Investig* 9:464-72, 2018.
- 20) Ambery, P, et al.: *Lancet* 391:2607-18, 2018.

発行元


コスミック コーポレーション


株式会社 エスアールエル
 Communication for Health