

第29回日本内分泌学会臨床内分泌代謝Update ランチョンセミナー5

# 糖尿病治療の新機軸

■ 2019年11月30日

■ 高知市文化プラザかるぽーと 1階 大ホール



座長

綿田 裕孝先生

順天堂大学大学院 医学研究科  
代謝内分泌内科学 教授

## 座長からのメッセージ

グルカゴンはこれまで正確な測定が困難であったため、インスリンと比べて研究が進みませんでした。近年、サンドイッチELISA法の登場によって測定法が安定し、グルカゴン研究に注目が集まりつつあります。

本日、桑田仁司先生には「食後血糖上昇とグルカゴン分泌」というテーマでグルカゴン作用を考慮した糖尿病治療の実際を講演していただきます。糖尿病治療はこれまでインスリン分泌を中心に考えられてきましたが、グルカゴンの分泌異常が2型糖尿病の病態に大きな影響を与えていることが分かってきました。 $\alpha$ 細胞と $\beta$ 細胞のバランス異常による食後血糖の上昇について、グルカゴンを中心に紹介していただきます。

林良敬先生には「グルカゴン抵抗性と代謝」というテーマでアミノ酸代謝におけるグルカゴンの重要性について講演していただきます。アミノ酸代謝については不明な点が多く、全身の細胞や筋肉での蛋白質の合成分解のバランスによって何らかの恒常性が維持されている程度に考えられてきました。そのアミノ酸代謝においてグルカゴンがどのような役割を果たすのか、血糖値とアミノ酸濃度の関係からそのメカニズムを解説していただきます。



演者1

桑田 仁司先生

関西電力病院  
糖尿病・代謝・内分泌センター  
医長

## 講演 1. Summary

- ・ 2型糖尿病の病態にグルカゴンの分泌異常が大きく影響している
- ・ グルカゴン抑制作用に着目したインクレチン関連薬の選択、使用が注目される
- ・ リキシセナチドは胃排出の遅延、リラグルチドとデュラグルチドはGLP-1作用によりグルカゴンの分泌が抑制される



演者2

林 良敬先生

名古屋大学環境医学研究所  
生態適応・防御研究部門  
内分泌代謝分野 教授

## 講演 2. Summary

- ・ グルカゴンの生理作用はアミノ酸代謝の恒常性維持にあり、グルカゴン欠損あるいはグルカゴン作用阻害において高アミノ酸血症となる
- ・ グルカゴンはグルコースを上昇させるだけでなく、グルタミンを下降させる方向に働く
- ・ グルカゴンの上昇と同時にアミノ酸の上昇がみとめられる状況では、肝臓がグルカゴンに対する抵抗性を示していると考えられる

共催：第29回日本内分泌学会臨床内分泌代謝Update

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

## 講演1

# 食後血糖上昇と グルカゴン分泌

桑田 仁司 先生

関西電力病院 糖尿病・代謝・内分泌センター 医長

Keywords：グルカゴン測定 グルカゴン分泌異常 インクレチン 胃排出速度

グルカゴンは、肝臓に直接作用するグリコーゲンの分解、糖新生促進による血糖の上昇、消化管ぜん動運動の抑制作用、アミノ酸の代謝、心臓における陽性の変力作用、中枢神経での食欲の抑制作用など多彩な働きがあることで知られています。

近年、グルカゴンが2つの理由で注目されるようになりました。

1つはグルカゴンの測定が安定してきた点です。以前からRIA法が測定値の安定化に向けてさまざまな工夫を重ねてきましたが、サンドイッチELISA法の出現によって一層安定するようになりました。グルカゴンは大きなプロホルモンから作られるため、N末端やC末端を共通とする複数のグルカゴン類似のペプチドが血中にたくさん存在します。こうした場合、交差反応が不可避であり、正確に測定するためには抗体や測定系の優れた工夫が必要でした。測定法が安定し、正確な測定が可能になった、これがグルカゴン研究を大きく進めた要因の1つだと思います。

もう1つは2型糖尿病におけるグルカゴンの分泌異常です。これが2型糖尿病の病態に大きく影響を与えていることが分かってきました。グルカゴン作用を膵島中心に俯瞰してみると、健常人は血糖上昇の際、 $\beta$ 細胞からインスリン分泌を促進し、 $\alpha$ 細胞から分泌されるグルカゴンをトータルで抑制しています。トータルでと言ったのがポイントで、本来は血糖上昇によりグルカゴンの分泌が促進されている。しかし、 $\beta$ 細胞のインスリン分泌や $\delta$ 細胞のソマトスタチン分泌といったグルカゴン分泌抑制因子が大きく働くので、トータルで見ると分泌が抑制されることになるわけです。

しかし、それは膵島内での微妙なバランスによって保持されています。例えば、インスリン分泌の低下が起るとバランスが崩れ、結果的にグルカゴンの分泌の抑制が不良となってしまいます。すると、糖尿病患者の空腹時血糖とグルカゴン濃度は健常人よりも上昇することになる。それが肝臓の糖産生による空腹時高血糖、また肝グリコーゲン合成の低下と肝糖産生の不十分な抑制をもたらします。そうした状況は食後高血糖、インスリン依存状態におけるケトアシドーシスの原因ともなります。

これまで高グルカゴン血症による血糖上昇の寄与や意義は正確に見積もることができませんでした。 $\alpha$ 細胞のグルカゴン分泌と $\beta$ 細胞のインスリン分泌のどちらが先なのか、そこも含め、今後の精細な測定法によるデータの収集に大きな期待を寄せています。

### グルカゴンの作用を考慮した糖尿病加療

$\alpha$ 細胞と $\beta$ 細胞のバランス異常によるグルカゴンや食後血糖の上昇を、グルカゴンを中心にインクレチンの方向から説明します。

インクレチンは消化管から分泌されるホルモンです。消化管のK細胞やL細胞から分泌されたGIPやGLP-1といったインクレチンホルモンは、膵臓 $\beta$ 細胞に直接的に働きかけてグルコース依存的なインスリン分泌の惹起経路を増幅します。増幅するという点がポイントで、そもそも惹起経路が働いていないとインスリン分泌への増強作用を持つことはありません。インクレチンホルモンは高グルコース状態でないと作用しないため、極端な低血糖にはならないという特徴を持っています。

このホルモンの働きを利用しているのが、インクレチン関連薬です。インクレチン関連薬には内服のDPP-4阻害薬、注射薬のGLP-1受容体作動薬の2種類があります。DPP-4阻害薬はインクレチンを分解するDPP-4という酵素の活性阻害、一方のGLP-1受容体作動薬は分解されにくいGLP-1の類似体を皮下注射することにより増幅経路を活性化します(図1)。

糖尿病の重要な薬剤としてスルホニル尿素薬やグリニド薬がありますが、これらは $\beta$ 細胞を刺激してインスリン分泌を上昇させますが、同時に $\alpha$ 細胞も刺激してグルカゴン分泌も上昇させてしまいます。しかし、インクレチン関連薬はインスリン分泌を上昇させる一方、グルカゴン分

泌に対しては抑制的に働くため大変注目されています。

GIPとGLP-1というこの2つのインクレチンホルモンは、グルカゴンに対する方向性がそれぞれ若干違っています。食事を摂るとGIPは上部消化管のK細胞から分泌され、 $\alpha$ 細胞からのグルカゴン分泌を増強します。しかし、 $\beta$ 細胞や $\delta$ 細胞からの抑制系の分泌もまた上昇させますので、トータルではプラスマイナスゼロとなってしまう。つまり、グルカゴン分泌に対しては特に影響を与えないということになります。

一方のGLP-1は2型糖尿病において $\beta$ 細胞にはインスリン分泌の増強、 $\alpha$ 細胞にはグルカゴン分泌の抑制の方向に作用します(図2)。 $\beta$ 細胞の機能が低下している1型

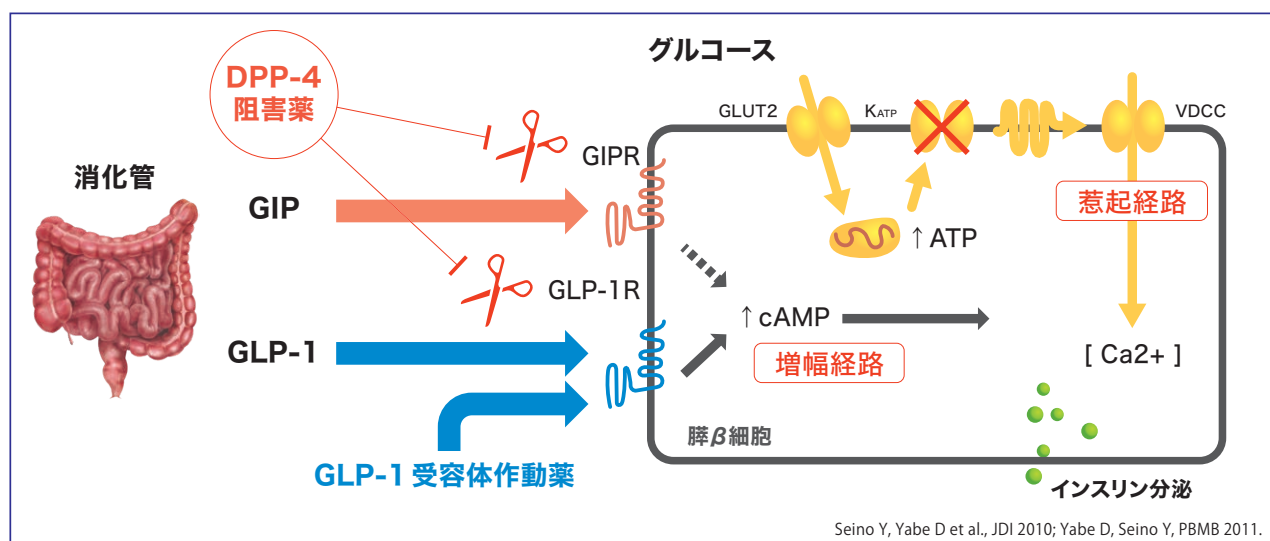


図1 インクレチンの作用にもとづく糖尿病治療戦略

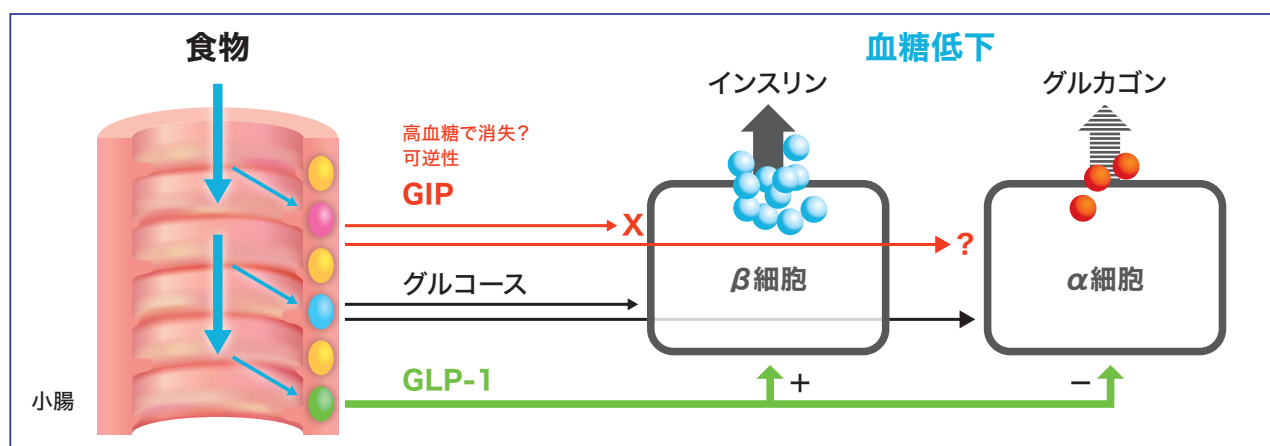


図2 インクレチンによる膵島機能の改善

糖尿病に対してもグルカゴン分泌を抑制することが分かっていますが、その回路は不明な点が多く、 $\delta$ 細胞からのソマトスタチン分泌や直接的な $\alpha$ 細胞に対する抑制経路、神経系を介した抑制経路とも言われています。GLP-1受容体作動薬については長期的な治療によるグルカゴン分泌の正常化が期待されています。

GLP-1の $\beta$ 細胞と $\alpha$ 細胞に対する作用はどちらが大きいのでしょうか。グルコースクランプ試験では半々と言われており、グルカゴンの抑制作用が重要なのではないかと考えられています。今後はグルカゴンの抑制作用に着目したインクレチン関連薬の選択、使用が行われていくと思われます。

#### GLP-1受容体作動薬の比較

GLP-1受容体作動薬は国内で5種類承認されています。ヒトのGLP-1由来のデュラグルチド、セマグルチド、リラグルチドの3種類、トカゲのExendin-4由来のエキシセナチドとリキシセナチドの2種類です。ヒトのGLP-1由来の薬剤は半減期が長く(long-acting)、トカゲのExendin-4由来の薬剤は半減期が短い(short-acting)のが特徴です。この中からデュラグルチド、リラグルチド、リキシセナチドの3種類を使用してヒトの食後血糖、インスリン、グルカゴンにどのような影響が出るのか検討してみました。

非ランダム化比較試験で日本人の2型糖尿病患者さん18名を対象とし、3種類のGLP-1受容体作動薬のいずれかを12週間投与して投与の前後で食事負荷試験を行いました。血糖、インスリン、グルカゴンそれぞれの変化、そして今回の研究の肝となる胃排出速度を検討しています。胃排出速度とは呼気試験によって評価するもので、 $^{13}\text{C}$ という炭素の安定同位体を使用しているため $^{13}\text{C}$  breath testとも言われています。患者さんに $^{13}\text{C}$ を標識した試験食を喫食していただき、肝臓に代謝されて口から呼気として $^{13}\text{CO}_2$ が排出されるまでの時間を計測します。ボトルネックとなる食物が胃から腸に流れ込む時間は、このピークを見ることによっておおよそを推定します。

患者背景です。人数はリキシセナチド7名、リラグルチド6名、デュラグルチド5名。半減期はリキシセナチド2～

3時間、リラグルチド13時間、デュラグルチド108時間です。年齢に有意差はありません。罹病期間、HbA1c、体重も同様です。ランダム化していないため、リキシセナチドの方が年齢は若干低く、体重は重い傾向にありました。

12週後のHbA1cと体重の変化を調べたところ、3群とも改善しました。リキシセナチドは食前の血糖はあまり変化せず、食後の血糖がほぼフラットになっています。リラグルチドとデュラグルチドは食前の血糖は改善、食後の血糖もある程度改善という結果でした。

胃排出速度を開始前、2週間後、12週間後で見ました。リラグルチドやデュラグルチドは胃排出速度に関して変化がほとんどありません。リキシセナチドは開始2週間後、12週間後で胃排出速度がかなり遅くなっていました。リキシセナチドは胃排出速度を落として血糖上昇を抑制していると考えられます。

12週後のインスリン分泌の変化を見てみるとリキシセナチドは低く抑えられていました。ゆっくり食事している状態ですので、インスリンも少量で賄えるようになっていきます。一方、リラグルチドとデュラグルチドはインスリンの分泌量が若干増えており、やはりインスリン分泌の上昇により血糖の改善が行われていると考えられました。

グルカゴン分泌に関しては有意には至っていないのですが、リラグルチドとデュラグルチドは若干抑制しているように見て取れます。一方、リキシセナチドはかなり抑制しています。しかし、その原因が膵臓に対する作用によるものなのか、胃排出速度が遅くなったものなのか、正直なところ分かりません。もしかしたら両方によるものかもしれません。

結果をまとめますと、リキシセナチドは最初に起こる胃排出の遅延、これによりグルカゴンの分泌が抑制される、と考えられます。一方、リラグルチドとデュラグルチドはインスリンの上昇とグルカゴンの低下、いわゆるGLP-1のグルカゴンへの作用によるものであると考えられます。

血糖、インスリン、グルカゴン、GIP、GLP-1、この5つが互いに影響を及ぼし合っていることは知られています。近年、グルカゴンの測定が安定してきていますので、今後こうしたデータを数多く収集して解析していきたいと思います。

## 講演2

# グルカゴン抵抗性と代謝

林 良敬 先生

名古屋大学環境医学研究所 生態適応・防御研究部門 内分泌代謝分野 教授

Keywords：アミノ酸代謝 グルタミン 糖新生 グルカゴン抵抗性

糖質、脂質、蛋白質である三大栄養素と生活習慣病の関わりとしては、糖質の代謝異常による糖尿病、そして脂質の代謝異常による高脂血症が挙げられます。しかし、蛋白質の代謝異常やアミノ酸の代謝異常による生活習慣病は知られていません。また、これら栄養素の体内蓄積、あるいは恒常性維持について考えてみると、炭水化物はグリコーゲンとして肝臓や筋肉に、脂肪は中性脂肪として皮下や内臓に蓄えられますが、蛋白質を貯蔵するメカニズムは必ずしも明確ではありません。蛋白質の構成要素であるアミノ酸の代謝については、全身の細胞や筋肉での蛋白質の合成分解のバランスによって、ある程度恒常性が維持されているだろうという理解にとどまっているのが実情です。

しかしながら最近、グルカゴンがアミノ酸代謝において重要な役割を果たすことが急速に明らかになりつつあります。

私たちは約10年前にグルカゴン遺伝子欠損マウス(GCGKO)を使って研究を進めてきましたが、約7年前にGCGKOが高アミノ酸血症を示すことを報告しています<sup>1)</sup>。

### □ GCGKOによる高アミノ酸血症のメカニズム □

GCGKOはグルカゴンのみならず血糖値を下げる方向に働くインクレチンの一つであるGLP-1も欠損しています。これは、グルカゴン・GLP-1が共通の前駆体であるプログルカゴンに由来するためです。GCGKOの血糖値がどのようになっているのか、腹腔内ブドウ糖負荷試験(IPGTT)で調べてみました(図3)。GCGKOの方が若干血糖値が低いように見えますが、IPGTTのスタートポイントとエンドポイントではコントロール群とほとんど差がありません。特にスタートポイントにおいてマウスは16時間絶食されているわけ

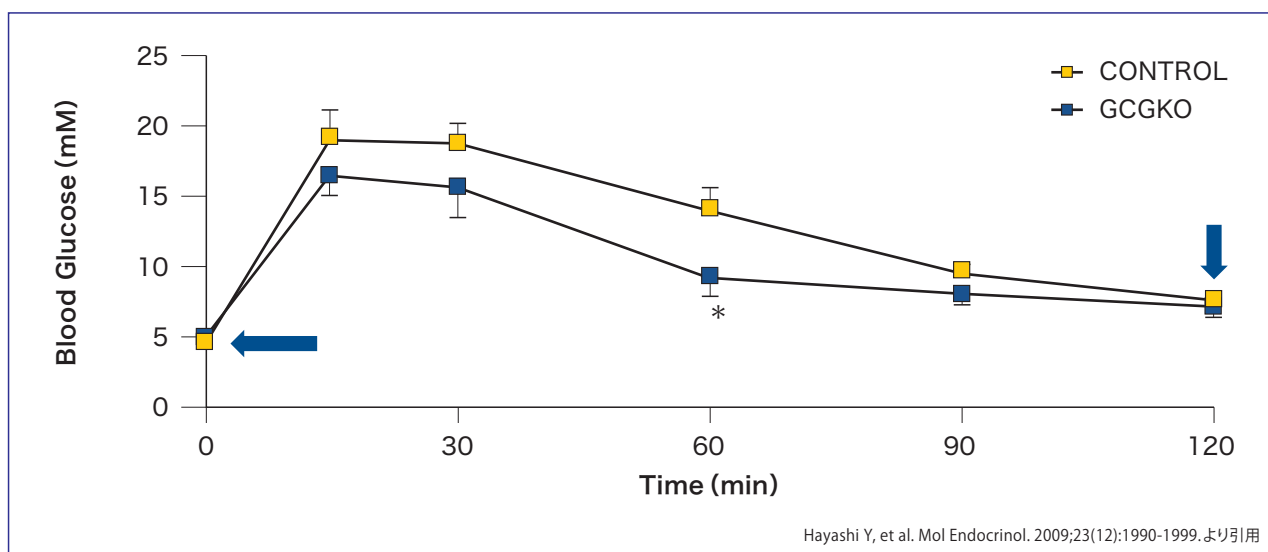


図3 グルカゴン・GLP-1 両者を欠損するGCGKOは血糖低下を示さない(腹腔内ブドウ糖負荷試験)

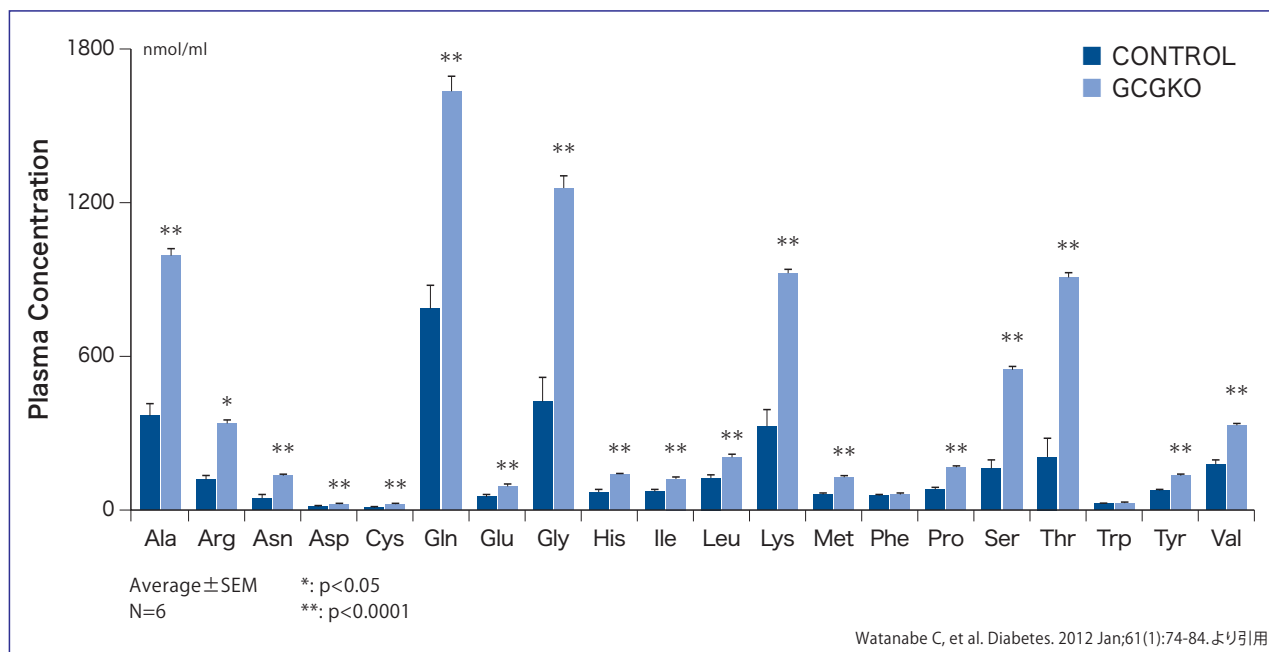


図4 グルカゴン遺伝子欠損マウスは高アミノ酸血症を示す

ですが、それでもGCGKOとコントロールの間でグルコース濃度に差は見られませんでした。すなわちグルカゴンが無くても血糖値は低下しないという結果が得られました<sup>2)</sup>。

血糖に差がないのであれば、いったいグルカゴンの欠損により生体にどのような変化が起きているのか解析を進めた結果、グルカゴンを欠損するGCGKOが高アミノ酸血症を示すことが明らかとなりました(図4)<sup>2)</sup>。我々がGCGKOが

高アミノ酸血症を示す事、すなわちグルカゴンの欠損によって血中アミノ酸濃度が上昇することに気づくまで、GCGKOを使った研究を始めてから2年半かかりました。実は、1980年代にはグルカゴンを投与すると血中アミノ酸濃度が低下する事が報告されています<sup>3)</sup>。ですから、後から思えば、ずいぶん時間がかかったものだと思います。さて、グルタミンは血中で最も濃度が高いアミノ酸ですが、コントロール群における血中濃度が約600 nmol/ml (μM) であるのに対して、GCGKOでは約1,500 nmol/mlと2.5倍ほど上昇しています(図4)<sup>3)</sup>。

図5では、グルカゴン欠損によってアミノ酸が上昇するメカニズムを示しました。左端に示すようにインスリンは血糖値を下げる、グルカゴンは血糖値を上げるという関係にあります。この図に横軸として血中アミノ酸濃度という要素を加えると、「グルカゴンはアミノ酸を消費しながら糖新生を行い、血糖値を上げるホルモン」、「インスリンは血糖値を上げると同時に、アミノ酸を材料として蛋白質の合成を促進するホルモン」ということになります。グルカゴンを欠損すると血糖値は上がりにくくなるため、血糖維持のために要求されるインスリンの濃度は下がります。その結果として、グル

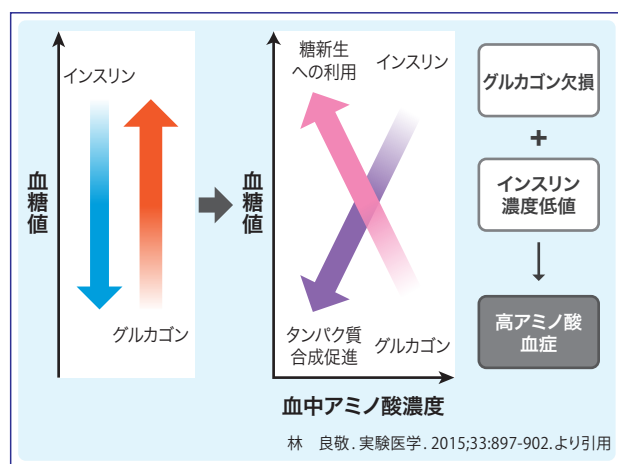


図5 グルカゴン・インスリンと血糖値・血中アミノ酸濃度の制御

カゴンによる「アミノ酸を消費しながらの糖新生」が無くなり、インスリンによる「蛋白質の合成促進」も弱まります。中央の図の2つのベクトルがなくなる、あるいは弱まった結果として釣り合いが取れる点が右方向へシフトした結果、血中アミノ酸濃度が上がる。このように考えると、グルカゴン欠損によって高アミノ酸血症が起きる理由が理解しやすいと思います。

霊長類でもグルカゴン作用が抑制されれば高アミノ酸血症を示すことは、ヒト化したグルカゴン受容体阻害抗体をサルに投与した論文<sup>4)</sup>でも報告されています。様々な報告を総合すると、グルカゴン欠損あるいはグルカゴン作用の阻害においては、血中アミノ酸濃度が必ず上昇すると言って差し支えないようです。一方で、グルカゴンを欠損しても血糖値は必ずしも低下しません。この血糖値の低下にはGLP-1が関与する事が明らかとなっています。

### グルカゴンとアミノ酸代謝

グルカゴンが過剰に分泌されるグルカゴン産生腫瘍(グルカゴノーマ)の診断基準には、臨床症状として低アミノ酸血

症が記されています。グルカゴノーマの症状として壊死性遊走性紅斑が有名ですが、この症状に対する治療としては、アミノ酸補液が有効であることが報告<sup>5)</sup>されており、低アミノ酸血症が壊死性遊走性紅斑と関係していることを示しています。また、すでに述べたように、グルカゴン投与により血中アミノ酸濃度が低下する事が1980年代に報告<sup>3)</sup>されています。実際、GCGKOにグルカゴンを投与すると血中グルタミン濃度は1.7mM程度から1時間で0.9mM程度まで、速やかに低下することを我々も確認しています。興味深いことに、グルタミン代謝酵素であるグルタミナーゼを欠損したマウスにおいては、血中グルカゴン濃度が上昇し、また $\alpha$ 細胞が増殖する事が2018年に報告されています<sup>6)</sup>。グルタミンは一般的には糖原性アミノ酸と考えられてはいませんが、この論文では、グルタミンがグルタミナーゼによりグルタミン酸に転換された後、幾つかステップを経てオキサロ酢酸となり糖新生に利用されることも報告されています。

図6に示すように、グルカゴンは肝臓におけるアミノ酸を原料とした糖新生を促進することによって血中アミノ酸濃度を低下させ、血糖値を上昇させます(図6A)。しか

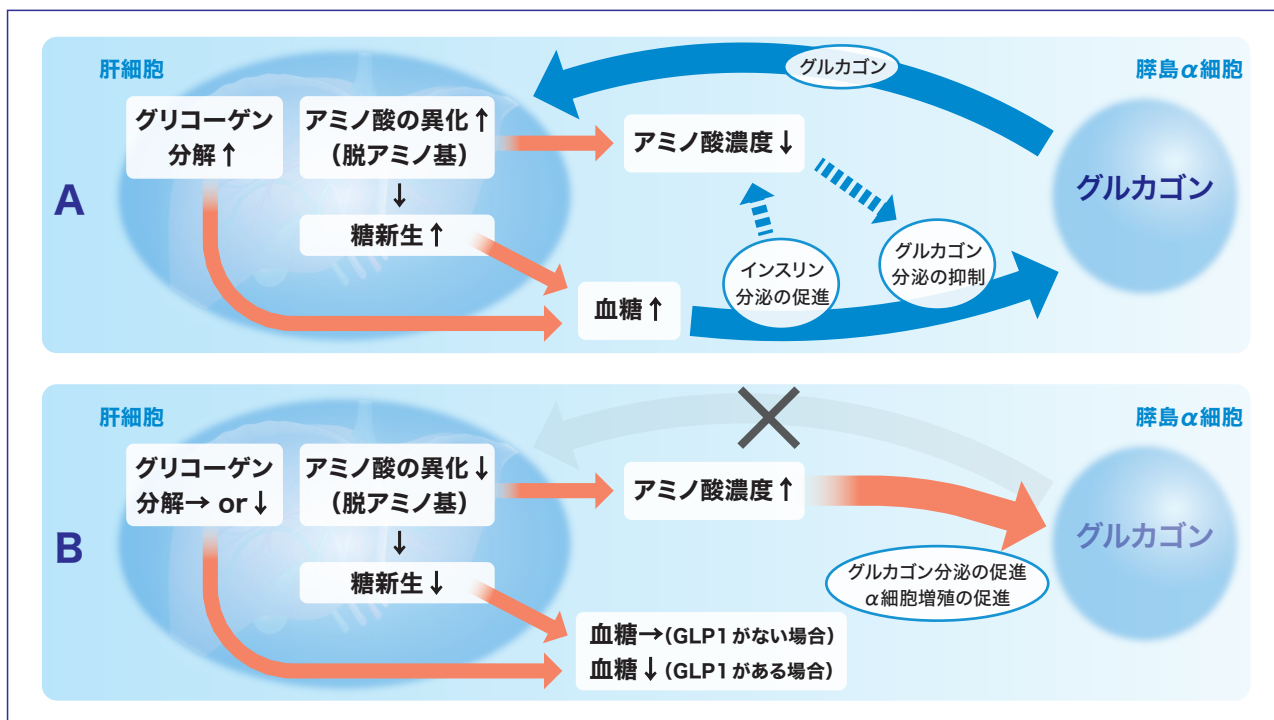


図6

しながら、グルカゴン作用がブロックされる、あるいはグルカゴンが無くなると、血糖値は必ずしも変化しない一方で、血中アミノ酸濃度、特にグルタミンの濃度は必ず上昇します(図6B)。グルカゴンは、その血糖上昇作用に基づいて、glucose + agonist → glucagonとして命名されているわけですが、私たちは血糖上昇以上にアミノ酸代謝の制御、グルタミン濃度を下降させるstaticな働きに着目すれば、グルカゴンには「Glutaminostatin」という名称がふさわしいのではないかとすることを提案させていただきます<sup>7)</sup>。

#### グルカゴン測定、今後の展望

グルカゴンとアミノ酸代謝の関係、特にグルタミンとの関係が明らかになってきましたが、ヒトに対してはどのようなデータが報告されているかご紹介したいと思います。Wewer-Albrechtsen, Holstらのグループは北欧のpopulationを、インスリン抵抗性に基づいて3群に分け、いろいろなパラメーターを解析しました<sup>8)</sup>。興味深いことに、この研究ではインスリン抵抗性(HOMA-IR)の上昇とともにグルカゴンと同時にグルタミンを含むアミノ酸濃度の上昇が認められています。糖尿病においてはα細胞の機能異常により、グルカゴンが過剰に分泌されると言われていますが、肝臓が過剰分泌されたグルカゴンに対して正常に反応するならば、血中アミノ酸濃度は低下するはずです。しかし、この報告ではグルカゴン分泌が増加しているにもかかわらず、血中アミノ酸濃度は上昇しています。

インスリン濃度が高いにも関わらず血糖が上昇している状態はインスリン抵抗性があると言われます。それでは、グル

カゴン濃度が高いにも関わらず血中アミノ酸濃度が上昇している状態ではグルカゴン抵抗性があるというべきではないでしょうか。このように考えると、糖尿病あるいは耐糖能異常においては肝臓はインスリン抵抗性と同時にグルカゴン抵抗性を呈し、その結果としてアミノ酸濃度が上昇している。アミノ酸濃度の上昇に対する生理的応答としてグルカゴン分泌が増加していると捉えることもできます。

もちろん結論を出すのは時期尚早であり、日本のHitachi Health Studyでは、血中グルタミン濃度は糖尿病新規発症と逆相関したというデータが報告されています<sup>9)</sup>。ただこの研究では、Holstたちのグループとは研究デザインが異なっており、グルカゴンの測定データもありません。今後、日本のpopulationにおいても、グルカゴンとアミノ酸を組み合わせたデータ収集が急がれると考えています。今後、グルカゴンがアミノ酸代謝ホルモンであることを前提としたグルカゴン測定が、ますます重要になっていくと思われます。蛋白質摂取量や筋肉量、血中アミノ酸濃度などとグルカゴンの関係を検討したデータを集積することにより、「糖尿病患者さんにどのくらいの高蛋白質食が推奨できるのか」「低糖質食は推奨できるのか」といったことに対する解答が見つかるかも知れません。

#### References

- 1) Watanabe C et al, Diabetes. 61: 84-84 (2012)
- 2) Hayashi Y et al, Mol. Endocrinol. 23: 1990-1999 (2009)
- 3) Boden G and Owen OE, J. Clin. Invest. 73: 785-793 (1984)
- 4) Okamoto H et al, Endocrinology 156: 2781-2794 (2015)
- 5) Alexander EK et al, Clin. Endocrinol. 57: 827-831 (2002)
- 6) Miller RA et al, Nat. Medicine 24: 518-524 (2018)
- 7) Hayashi Y, J Diabetes Invest. 10: 1391-1393 (2019)
- 8) Wewer Albrechtsen NJ et al, Diabetologia 61: 671-680 (2018)
- 9) Chen S et al, Sci Rep. 9: 7010 (2019)

