

グルカゴンによる代謝の調節のメカニズムを解明 ー糖尿病の創薬・治療法開発へ新たな手がかりー

名古屋大学環境医学研究所（研究所長・村田善晴）の林良敬准教授らの研究グループは、遺伝子操作によりグルカゴンを欠損するマウスを作り出して解析した結果、グルカゴンが血糖値上昇作用のほかに、アミノ酸やニコチンアミドの代謝の制御に重要な役割を果たしている事を明らかとした。本研究成果は米国糖尿病学会誌「ダイアビエティス(Diabetes)」2012年1月号に掲載される。

この研究でグルカゴンの特異的な働きが明らかになったことにより、新しい治療薬の創出や、糖尿病に対する、より効果的な食事療法や運動療法の開発が期待される。

【ポイント】

- ・ 血糖値上昇作用を示すグルカゴンを欠損するマウスを初めて作り、その代謝を詳しく解析した
- ・ グルカゴンを欠損するマウスでは血糖値は正常である一方で、アミノ酸をエネルギー源として利用する働きが弱くなっていることを発見した。
- ・ グルカゴンを欠損するマウスではニコチンアミドの分解が低下していることを発見した。

【背景】

現代のライフスタイルのもと、糖尿病の患者の数は増加している。糖尿病では血液中のブドウ糖濃度（血糖値）が高くなり、その結果、動脈硬化が進むほか、網膜・腎臓・神経が障害を受ける。糖尿病の患者では血糖値を下げる働きを持つホルモンであるインスリンの産生あるいは効果が低下している。インスリンが膵臓のランゲルハンス島（膵島）のβ細胞で作られるのに対して、血糖値上昇作用を示すグルカゴンは膵島のα細胞で作られる。糖尿病では血糖値が高くなるのが問題となるが、逆に血糖値が下がりすぎても生命に危険が及び、グルカゴンは生命の維持に必要不可欠であろうと考えられてきた。一方で、糖尿病の患者ではグルカゴンが過剰に分泌されることが明らかとなっており、グルカゴンの作用を抑制する薬の開発が進められている。

血糖値を下げるホルモンがインスリンのみであるのに対して、血糖値を上昇させるホルモンはグルカゴン以外にも副腎皮質ホルモンなど複数存在する。これまでグルカゴンを完全に欠損する状態で、血糖値や代謝状態にどのような変化が起こるかはわかっていなかった。また、グルカゴンに他のホルモンでは代償できない特異的な作用があるのかも、わかっていなかった。

【研究成果】

- ・ グルカゴンは血糖値（血中ブドウ糖濃度）を上昇する働きを持ち、血糖の維持に必要不可欠と考えられてきた。グルカゴンを欠損するマウスを作り出して解析したところ、インスリンの分泌が抑えられ、血糖値が正常に保たれることを発見した。
- ・ グルカゴンは主に肝臓に働いてその作用を発揮するため、グルカゴンを欠損するマウスの肝臓における代謝を詳しく解析したところ、ブドウ糖の代謝に大きな異常は認めない一方、アミノ酸をエネルギー源として利用する働きが低下していることを発見した。
- ・ 肝臓の代謝異常を反映して、血中のアミノ酸濃度がおおむね 2~4 倍増加していることを発見した。糖尿病患者などにおいて血中のアミノ酸濃度は、あまり測定されることはないが、この成果から、糖尿病患者においてはその重症度や病態によりアミノ酸濃度が変動する可能性があり、今後は治療方針を検討する上でアミノ酸濃度を測定することが重要となる可能性がある。
- ・ グルカゴンを欠損するマウスではニコチンアミドを分解する働きが弱くなることを発見した。ニコチンアミドは寿命延長を促進する酵素サーチュインのはたらきを弱めることから、グルカゴンがニコチンアミノの分解促進を介してサーチュイン活性化・寿命延長という生体に有利な作用を持つ可能性が浮かび上がった。

【今後の展開】

本研究により、グルカゴンがブドウ糖以外にアミノ酸やニコチンアミドの代謝を調節するはたらきをもつことが初めて明らかになった。糖尿病治療薬としてグルカゴンの働きを抑制する治療薬の開発が進められているが、本研究により、このような新しい治療薬の効果と副作用を予測することにつながる。また今後

の糖尿病、代謝関連疾患、さらにカロリー制限による寿命延長効果に関連した研究において、グルカゴンのはたらきに注目する必要があると考えられる。

【用語解説】

アミノ酸：体内では主に蛋白質の構成成分となるが、ブドウ糖が不足した場合にブドウ糖を作り出す原料となるほか、直接エネルギー源ともなる。

ニコチンアミド：以前はビタミン B3 と呼ばれたナイアシンの一つ。炭水化物や蛋白質からエネルギーを生み出す過程で必要な成分の原料となる。サーチュインのはたらきを抑制する。

サーチュイン：カロリー制限やエネルギー不足の状態で働きを強める酵素。サーチュインの活性化が寿命の延長につながることから、最近注目を集めている。