

2

特集 インクレチンの臨床：2型糖尿病の新しい治療
—2型糖尿病におけるインクレチン関連薬の可能性

インクレチンの膵島作用： 膵 α 細胞

岡本真由美¹⁾，石原寿光²⁾

1) 日本大学 医学部 糖尿病代謝内科

2) 日本大学 医学部 糖尿病代謝内科 教授

2型糖尿病では、食後のグルカゴン分泌が相対的に亢進しているとともに、低血糖時のグルカゴン分泌応答が低下している。インクレチンホルモンであるGIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide) とGLP-1 (glucagon-like peptide-1)は、インスリンのみならずグルカゴン分泌を調節する因子として重要であり、インクレチンを基盤とする薬剤はグルカゴン分泌にも変化を及ぼす。本稿では、2型糖尿病におけるグルカゴン分泌異常の意義を考察し、インクレチンの α 細胞作用がどのようなもので、どのように血糖コントロールに参与しているのかについて最近の知見を中心にまとめた。

膵 α 細胞とグルカゴン

グルカゴンは、主に肝臓においてグリコーゲン分解・グルコース放出を促進し血糖を上昇させるホルモンであり、グルカゴンを分泌する膵 α 細胞は、生体の糖代謝制御に不可欠な役割を果たしている。1869年にランゲルハンス島が発見され、その後1907年にランゲルハンス島に2種類の細胞 (α 細胞と β 細胞) が存在することが明らかにされ、 α 細胞が認識されるようになった¹⁾。これまでの実験で主に使われてきたげっ歯類の膵島では、 β 細胞が中心にあり、その周りを α 細胞が取り巻いていることが多いが、ヒトの場合、 α 細胞はより中心部にも存在し、 α 細胞数の比率も高いことが最近明らかにされた²⁾ (図1)。

グルコースによる膵 α 細胞からのグルカゴン分泌抑制

正常耐糖能者では、炭水化物の摂取によってインスリ

ン分泌は増加し、グルカゴン分泌は抑制される³⁾。グルコースなどによってグルカゴン分泌が抑制されるメカニズムの研究は、この30～40年間続けられ、少しずつ解明されてきている⁴⁾。現在のところ、 α 細胞はグルコースがない状態で一定のグルカゴンを分泌しているが、グルコースが α 細胞で代謝された場合のグルカゴン分泌制御については以下のような2つの説が考えられている。ひとつは α 細胞内のイオン環境を変えてグルカゴンの分泌を直接低下させるという説であり、もうひとつはグルコースが β 細胞の分泌応答を増強し、その結果分泌されるインスリン、亜鉛イオン⁵⁾やGABAが α 細胞の分泌活動を抑制する、という間接作用説である。おそらく、2つの作用のどちらも存在すると思われる。血糖値が90 mg/dl (= 5 mM)以下では、血糖値が上がると直接作用によってグルカゴン分泌は低下する。血糖値が90 mg/dl以上では、グルコースはグルカゴン分泌をむしろ増加させる方向に働くが、同時に活性化される β 細胞やおそらく δ 細胞による間接的な抑制のために、増加はわずかとなる⁶⁾ (図2)。グルカゴン分泌調節機構は主にマウ

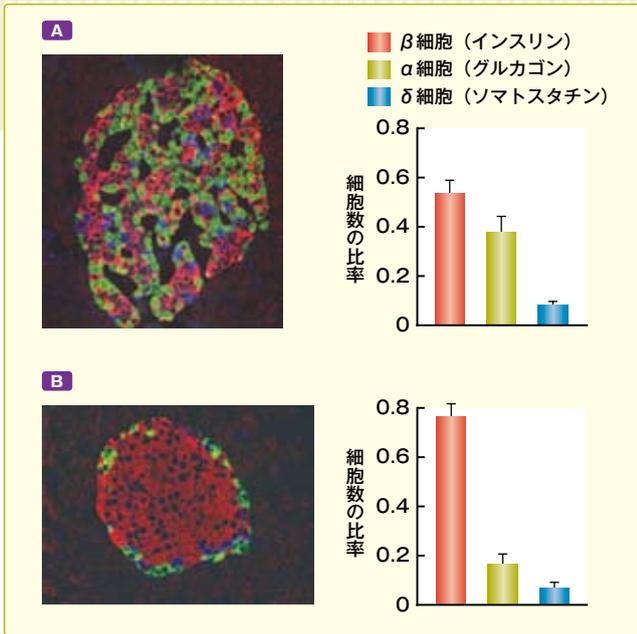


図1 ヒトとマウスの膵島の比較(文献2改変)

A: ヒト/B: マウス

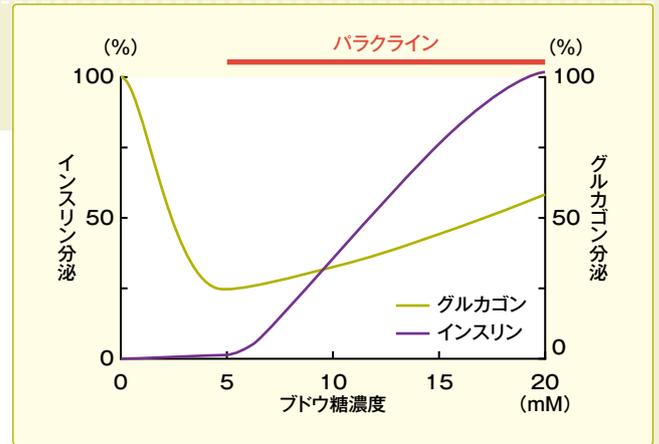


図2 グルカゴンおよびインスリン分泌のグルコース濃度依存性(文献6改変)

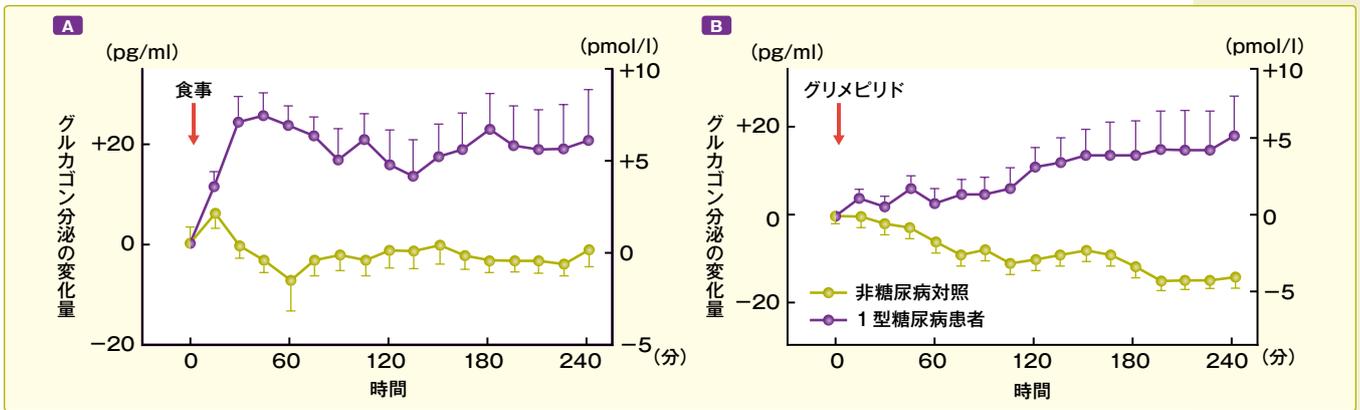


図3 グルカゴン分泌の間接的抑制(文献7改変)

食事負荷やSU薬は、1型糖尿病患者においてはグルカゴン分泌応答を増加させるが、非糖尿病対照においては減少させる。

スやラットで研究されてきたが、最近、ヒトにおいても間接作用が存在することが示されている⁷⁾。図3-Aに示すように、 β 細胞が消滅している1型糖尿病患者では、食事をすることでグルカゴン分泌が上昇するが、 β 細胞が残っている非糖尿病対照ではグルカゴン分泌は低下する。また図3-Bに示すように、 α 細胞にはATP感受性カリウムチャネルが存在するが、1型糖尿病患者にグリメピリドを投与すると、直接 α 細胞に作用してグルカゴン分泌を増強させる。しかし、 β 細胞が残っている非糖尿病対照の場合には、グリメピリドが β 細胞を活性化し α 細胞を抑制するため、グルカゴン分泌は低下する。

2型糖尿病発症および病態形成におけるグルカゴン分泌異常の役割

正常耐糖能者で認められるグルカゴン分泌の抑制は、2型糖尿病では消失し、とくに1型糖尿病患者と同程度に β 細胞が脱落した患者の場合、グルカゴン分泌はむしろ増強している。この異常が血糖コントロールにどのように影響しているのであろうか。Shahらによると、2型糖尿病患者において内因性のグルカゴン分泌とインスリン分泌を抑え、そのうえでインスリンとグルカゴンを投与して正常グルカゴン分泌パターンと2型糖尿病患者に認められる分泌異常パターンを作ると、正常グルカゴン