

総 説

グルカゴンと糖尿病

松 山 辰 男

四條畷学園大学リハビリテーション学部
大阪国際空港メディカルセンター

キーワード

エンテログルカゴン, GLP-1, インクレチン

要 旨

グルカゴンは膵ランゲルハンス島のα細胞から分泌される強力な血糖上昇作用ホルモンで、血糖を下げるインスリンと共に血糖値を調節している。消化管にもα細胞が存在し、特にインスリン欠乏状態で血中に分泌され、膵α細胞グルカゴンとともに、糖尿病の高血糖状態の重大な原因になっている。消化管L細胞からは多量のグルカゴン様物質エンテログルカゴンが分泌され、平行して分泌されるグルカゴン様ペプチドGLP-1, GLP-2の分泌を表しているが、エンテログルカゴンそのものにも何らかの活性が存在していると思われる。GLP-1は生体内でインクレチンとして働いており、日本でも昨年からは理想的な糖尿病治療薬として使用されるようになった。以前の私どもの研究を中心に、グルカゴンの糖尿病における重要性を紹介したい。

1. グルカゴンの発見と研究の歴史

BantingとBestが1921年にインスリンを発見したとき、イヌに粗製剤を注射すると一過性に血糖が上昇することを認めていた。2年後の1923年にKimballとMurlin¹⁾は、これはインスリン製剤中に血糖上昇物質が混在するためとして、これに糖動員物質を意味するグルカゴンと名付けていた。しかし、その後あまり注目されることはなく、グルカゴンという名前は忘れられ、一時期はhyperglycemic glycogenolytic factor (HGF)と呼ばれていた。

四半世紀経過して、この血糖上昇作用は、肝のスライスを用いるグリコーゲンの分解活性をみる実験で確認され、HGFがどここの組織に由来するかをSutherlandとdeDuve²⁾がしらべ、イヌの膵臓と胃の口側と十二指腸にのみその活性を認めた。このとき、これが膵臓ランゲルハンス島α細胞由来の新しいホルモンであろうと述べられている。そしてHGFが生理的に実際に血糖上昇作用を担うことを、Foà³⁾が2頭のイヌを交差循環させる実験で、1頭のイヌに低血糖をおこして分泌されるHGFが他のイヌの血糖を上昇させること証明した。1953年に結晶化され⁴⁾、1957年には構造決定⁵⁾され29個のアミノ酸配列で分子量は3485と確定した。グルカゴンはadenylate cyclaseを活性化することによってcAMPを

増加させ、cAMPは不活性型protein kinaseを活性型に変え、さらにphosphorylase kinaseの活性化を介してphosphorylaseが活性化される。これが糖原分解することで血糖が上昇することが次々に明らかになった。

1959年には、インスリンのラジオイムノアッセイ(RIA, 免疫定量法)が開発され、ホルモンの測定はRIAによる時代が到来した。グルカゴンのRIAも直ちにUngerら⁶⁾によって開発され、病態生理学的研究は急速に進展した。

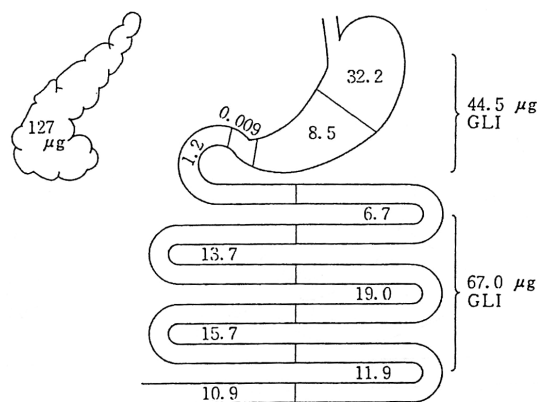


図1 イヌ胃腸管および膵の酸アルコール抽出によるGLI含量⁷⁾。膵に匹敵するGLIが消化管に存在する。

RIAにより、消化管全域にわたって消化管グルカゴン様物質 (glucagon-like immunoreactivity, GLI, エンテログルカゴン) が発見され (図1)⁷⁾, 分子量や生物活性がグルカゴンとは異なっていた。GLIは消化管内のブドウ糖によって分泌刺激されることが見いだされた一方で、灌流膵や単離ランゲルハンス島からのグルカゴン分泌はブドウ糖によって抑制されるのに、個体全体としては膵グルカゴンの動きはとらえられなかった。これは、当初のグルカゴン抗体が、膵グルカゴンとエンテログルカゴンに反応し、末梢血濃度は膵グルカゴンよりエンテログルカゴンの方が数倍高値であるためである。

その後 Unger ら⁸⁾ は、膵グルカゴンにのみ反応してエンテログルカゴンには反応しない、いわゆる膵グルカゴン特異抗体を見出した。膵グルカゴン特異抗体というのは、グルカゴン分子のフリーなC端に特異的に反応するもので、この抗体による測定で、膵グルカゴンの生理的、病態生理的役割は次々と明らかにされた。のちには Nishino ら⁹⁾ によって理論的に、効率よく膵グルカゴン特異抗体を作る方法が考えられたが、当初はグルカゴン抗体のうち約10%に偶然に膵グルカゴン特異抗体が得られていた。私もデトロイトに留学中のラボで、1973年1月2日に採血した血清の中にそれらしい抗体、AGS 18を得た。これが膵グルカゴン特異抗体であるかどうかの確認のため、膵全摘動物の血中グルカゴン値が0であるべきであるという条件¹⁰⁾をクリアすべく、膵全摘イヌの血中濃度を測定したところ、膵グルカゴン特異抗体反応物質が0になるはずが、エンテログルカゴンとともに日

を追ってむしろ上昇した¹¹⁾ (図2)。このことは、測定されるGLIには、膵グルカゴン様物質が含まれていることを示しており、同時に、それがインスリン欠乏によって分泌されることを示していた。のちその起源はおもに上部消化管粘膜 (胃体部, 胃底部) に存在する α 細胞であることが分かり¹²⁾, おもに下部消化管に存在するエンテログルカゴンと区別されるに至った。これは

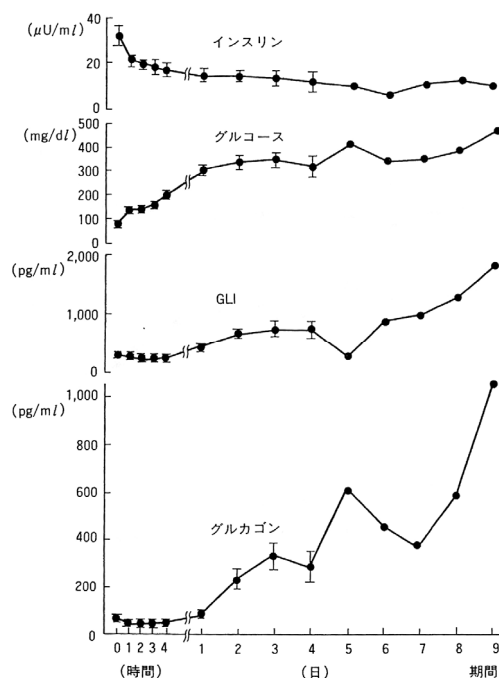


図2 イヌ膵全摘後の血中インスリン、血糖、GLI、グルカゴン濃度¹¹⁾。

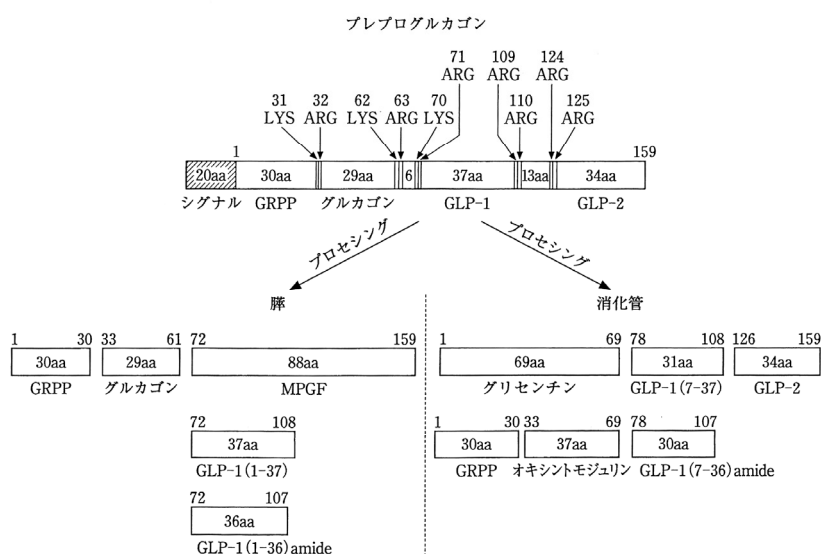


図3 膵および消化管におけるプレプログルカゴンのプロセッシング。

GRPP: glicentin-related pancreatic peptide, MPGF: major proglucagon fragment

Sutherland ら²⁾ が見いだしていた生物活性を有する消化管 HGF が、その後エンテログルカゴンと混同して同一に扱われていたのを、再び別のものとして見出し、膵グルカゴンと同じ構造の膵外グルカゴンが消化管に存在することを改めて発見したこととなった。類似の物質が消化管に重なって存在するので、当時の研究論文は混乱しており十分に見極めて解釈しなければならない。

一方、エンテログルカゴンは消化管内のブドウ糖により血中に分泌されることより、インクレチン（生理的な消化管由来のインスリン分泌増強物質）である可能性で我々は実験や研究を繰り返していた。ハムスターのプレプログルカゴン¹³⁾ の塩基配列が1983年に漸く明らかになって、膵グルカゴンもエンテログルカゴンも同じ前駆物質から、細胞によって異なるプロセッシングによって別のものとして産生されることがわかり、さらに、プレプログルカゴンの構造上には、新たに2つのグルカゴン様ペプチド glucagon-like peptide-1 (GLP-1) および GLP-2 が存在することもわかった (図3)。エンテログルカゴンと GLP-1, GLP-2 は等モル産生分泌され、我々が当初考えていたエンテログルカゴンではなく GLP-1 がインクレチンであることがわかり、その後の長い研究期間を経てようやく最近理想的な糖尿病治療薬としてインクレチンが使用されることになった。

2. グルカゴンの分泌調節

膵グルカゴン分泌の調節は、ブドウ糖による分泌の抑

制¹⁴⁾ と、種々のアミノ酸による分泌刺激¹⁵⁾ である。運動、感染などのストレス時に分泌が亢進するが、これはエピネフリンをはじめとする自律神経性の調節と考えられ、一部これらストレス時のエネルギー要求が高まるための基質性調節もあると考えられる。内分泌性調節因子として多くのホルモンがあげられるが、とくにランゲルハンス島内では、インスリン細胞 (β 細胞)、ソマトスタチン細胞 (δ 細胞) と接して存在し、相互に分泌に影響している¹⁶⁾ (図4)。

プロスタグランジン (PG) のあるものはグルカゴンを分泌刺激する。とくに PGD_2 については、私どもは、ラット灌流膵よりグルカゴン分泌刺激¹⁷⁾、膵島に PGD_2 の存在¹⁸⁾ を証明し、 PGD_2 は脳腸ホルモンの分布と一致して存在することより、内分泌機能において生理的な役割を担っていると考えられる。

消化管にも存在する α 細胞グルカゴンは、その分泌様式が膵グルカゴンのそれとは異なっていることを私どもは明らかにしてきた。すなわち、図2に示したようにインスリン欠乏がそのもっとも強力な刺激と考えられる。そして血糖があまり低下しない程度の僅かのインスリンを投与することにより、速やかに血中レベルは低下する¹¹⁾。この性格の違いは、グルカゴン分泌細胞である α 細胞の存在する環境が、膵では常時高濃度のインスリンにとり囲まれているのに反し、消化管ではせいぜい末梢血の濃度のインスリンに接しているためであると考えられる。一方、この消化管由来のグルカゴンは血糖値に対する反

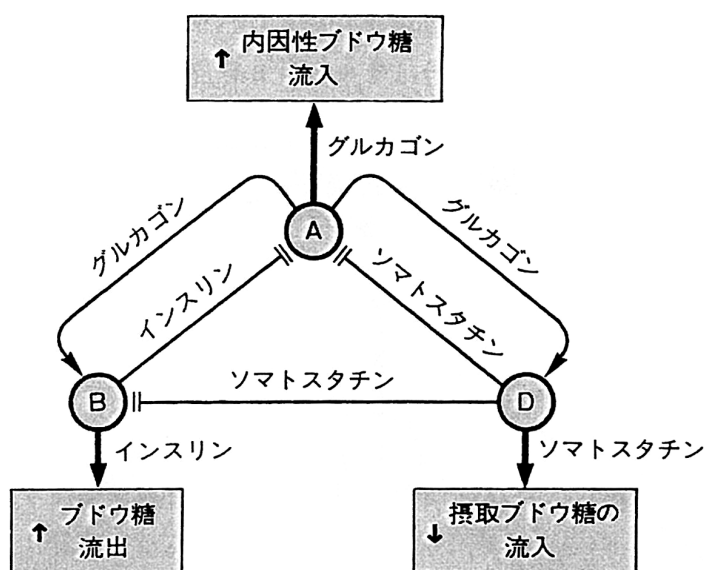


図4 膵島 α , β , δ 細胞の相互関係¹⁶⁾。

A: α 細胞, B: β 細胞, D: δ 細胞, \rightarrow : 刺激, \parallel : 抑制, 効果は細胞外から見たもの

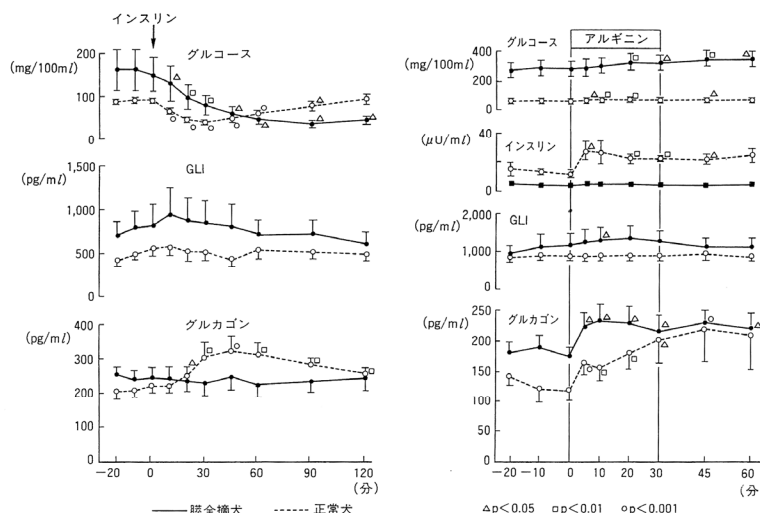


図5 膵全摘イヌにおけるインスリン低血糖試験およびアルギニン静注試験¹⁹⁾。
図11のインスリン欠乏型糖尿病患者と類似した反応を示している。

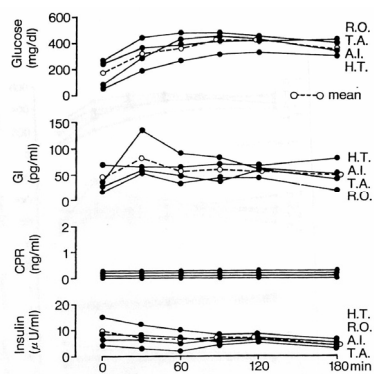


図6 膵全摘患者（4名）における75g経口ブドウ糖負荷試験に対する血糖，グルカゴン（GI），Cペプチド（CPR），インスリンの変化²¹⁾。膵全摘にも関わらず， α 細胞グルカゴンが存在し，しかも奇異上昇する。

応が不良である。膵摘後の高血糖にもかかわらずまったく分泌抑制されないし，インスリン低血糖に対してもまったく分泌されない。しかし膵グルカゴンと同様にアルギニン静注に対しては，まずまずの反応を示す¹⁹⁾（図5）。ソマトスタチンは膵グルカゴン分泌を抑制するが，同様に消化管グルカゴンも抑制する²⁰⁾。また，膵グルカゴンの無いはずの膵全摘患者における経口ブドウ糖負荷試験におけるグルカゴンの奇異上昇²¹⁾（図6）は，消化管グルカゴンの反応によるものと考えられる。

以前に我々がインクレチンとの想定で実験し測定していたエンテログルカゴンの分泌は，インスリン分泌をC-ペプチドで類推すると同じように，消化管から分泌されるGLP-1およびGLP-2の分泌を表していることになる。

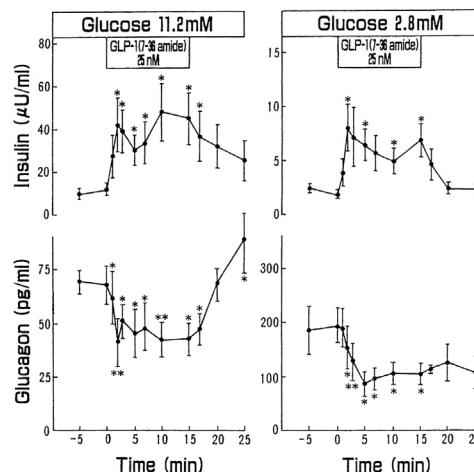


図7 ラット灌流膵よりのインスリンおよびグルカゴン分泌に対するGLP-1(7-36 amide)の効果²⁴⁾。

GLP-1, GLP-2の血中濃度測定は困難で，未だ一般臨床検査としては測定出来ない²²⁾。血中ですぐに不活化され，測定法も確実でないGLP-1そのものを測定するより，エンテログルカゴンの測定がむしろ正しくGLP-1の分泌を反映していると考えられる²³⁾。私共はラット膵灌流実験で，GLP-1には強力なインスリン分泌刺激作用があると同時にグルカゴン分泌は抑制されることを世界で最初に観察した²⁴⁾（図7）。そして，GLP-1が最も強力なインクレチンであることがわかり注目されることになった。そのほかエンテログルカゴンは腸管内の脂肪酸，酸，胆汁²⁵⁾，脱イオン水²⁶⁾によっても分泌刺激されるが，これらの生理的意義については不明である。一方，血管内からの刺激では，ボンベシン²⁷⁾，ガストリン放出ペ

プチド (gastrin releasing peptide, GRP)²⁸⁾ がエンテログルカゴン分泌を刺激する。GRP は神経伝達物質の一種と考えられるので、自律神経を介する分泌機序が存在していると思われる。これらもエンテログルカゴンそのものの分泌に意義があるのかGLP-1やGLP-2の分泌が意味を持つのか考える必要がある。

3. グルカゴンの生理作用、薬理作用、臨床応用

グルカゴンの作用は多彩であるが、確実に生理作用と目されるのは、肝糖原分解と糖新生亢進による高血糖作用、および遊離脂肪酸 (FFA) 動員、ケトン生成作用で、これらはグルカゴンの生理血中濃度の範囲で、しかも高血糖作用はきわめて敏速 (1~2 分内) におこる。この臨床応用として、低血糖時の救急治療に利用される。欧米では1型糖尿病でインスリン使用者が多く、低血糖の機会も多いので、自宅での応急処置用として、グルカゴンとその溶解液、注射器をセットにしたものが発売されている。生理的濃度で有効で、用量を検討すると 0.01 mg と 1 mg のグルカゴン静注で血糖上昇度に差がない²⁹⁾。しかし緊急用には筋注が実用的で、この場合には 1 mg の筋注がもっとも安定して使える³⁰⁾。

グルカゴンによる血糖上昇の有無によって、糖原病の各型の鑑別診断³¹⁾ が試みられているが、結局は欠損酵素を証明しなければ糖原病は診断できないので、補助診断に過ぎない。むしろ、酵素欠損にもかかわらず血糖上昇が認められることがあり、グルカゴンの別の作用機作を示唆している。

血糖上昇作用におけるグルカゴンのターゲットは肝臓であることから、グルカゴンで肝機能の評価も理論的には可能である。しかし、よほどひどい肝機能障害でないかぎりグルカゴンで血糖は上昇する。ところが、グルカゴンを1時間おきに2回注射すれば、肝細胞障害があると2回目の血糖上昇が1回目より少ないことにより、閉塞性黄疸と肝炎による黄疸の鑑別が可能である³²⁾。これは、グルカゴンによる糖新生やグリコーゲン蓄積が、正常肝細胞機能に依存していることを示している。

高濃度のグルカゴンは、インスリンの分泌を刺激する作用がある³³⁾。膵ランゲルハンス島内で直接にはたらいっている可能性もあるが、正反対の調節作用は薬理的な作用と考えるべきであろう。事実、この作用は、糖原分解作用のないオキシントモデュリンにも認められる³⁴⁾。また、エンテログルカゴンのパートナーと一緒に分泌される活性形の GLP-1 が、生理的な濃度で十分なインスリン分泌活性を有することを私どもはラット膵灌流実

験で示した³⁵⁾。GLP-1 は後にインクレチンと考えられるようになり、糖尿病の治療薬として昨年から日本でも使われるようになった。最近はまだ、GLP-1 は膵島細胞再生活性を有することが見出され³⁶⁾、インスリン分泌そのものを増加させる作用が注目されている。

グルカゴンの薬理作用としてインスリン分泌は確実に、グルカゴンの注射剤が膵β細胞機能検査に用いられる。グルカゴン静注後に血中 C ペプチドを測定する³⁷⁾ が、薬理量のグルカゴンによっても、インスリン分泌はブドウ糖濃度依存性があり、ブドウ糖濃度が低いときにはインスリン分泌はほとんど認められない³⁸⁾。したがって私どもは、膵β細胞機能検査としては50%ブドウ糖 20 ml と一緒にグルカゴンを静注する、グルカゴン・グルコーステストを提唱した³⁹⁾ (図8)。そのほかに、インスリンノーマの補助診断としても、グルカゴン試験がしばしば用いられる⁴⁰⁾。より生理的なインスリン分泌刺激ペプチドである GLP-1 との構造類似性でグルカゴンの薬理作用は説明しがたいが、将来これらの臨床検査には、GLP-1 の製剤が登場すれば、グルカゴンに代わって用いられるかも知れない。

グルカゴンによるカテコラミンの分泌刺激は早くから観察されており⁴¹⁾、摘出副腎の灌流にても認められるので直接作用と考えられる。Lawrence⁴²⁾ はこれを褐色細胞腫の診断に応用し、今日では、有力な検査法のひとつとして用いられている。正常者では、グルカゴンでカテコラミンが分泌されても、グルカゴンそのものの血管拡

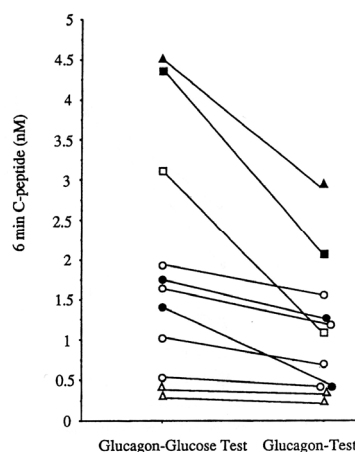


図8 同一症例におけるグルカゴン・グルコーステスト、および従来のグルカゴンテストによる血中Cペプチド6分値の比較³⁹⁾。Glucagon-Testでは血糖が低いときにはC-peptideが低値になる。

△1型糖尿病、○インスリン治療2型糖尿病、●SU薬治療2型糖尿病、□食事療法のみの糖尿病、■境界型糖尿病、▲非糖尿病

張作用や、ほかの自律神経の調節作用でほとんど血圧は変動しないが、褐色細胞腫では、カテコラミンが過剰に分泌されるために血圧が 35 mmHg 以上上昇する。

境界型の高血圧では交感神経系の作用亢進がみられるために、幾分血圧は上昇し、逆に自律神経機能の荒廃している場合には、グルカゴンの血管拡張作用が優位となり血圧は低下するので、私どもは自律神経機能の検査法に利用している⁴³⁾。

グルカゴンの消化管や消化器に対する作用は究極的には抑制的にはたらいっているが、個々にはいろいろな作用から成っている。まず消化管平滑筋弛緩作用は、消化管 X線や、低緊張性十二指腸造影、胃内視鏡の前処置として、ブスコパンによる副作用が考えられるとき用いられる⁴⁴⁾。作用の発現が速く、持続時間が比較的短く、副作用がほとんどないなどの利点が多いが、注射用グルカゴンはブスコパンより高価である。

胃酸、膵液の分泌を抑制する⁴⁵⁾ ことより、膵炎の治療に試みられることもある。

これらの作用はグルカゴンの薬理的な作用と考えられ、グルカゴン分子の N 端にその作用があるので、グルカゴンの N 端のペプチドであるグルカゴン (1-21) が生理的な活性形エンテログルカゴンの一つと私どもは考えている⁴⁶⁾。ブタからインスリンを抽出精製していた時代には、グルカゴンは副産物として容易に生産出来、グルカゴン (1-21) は製造コストの問題で、グルカゴンにかわる薬剤として日の目を見ることなく経過している。

エンテログルカゴンの分画のひとつであるオキシントモデュリンすなわち C 端の延長したグルカゴン (1-37) を毎食前皮下注にて 4 週間投与した二重盲験で、生理食塩水注のコントロールに比して有意な体重減少が見られた⁴⁷⁾。このとき、アディポネクチンの増加とレプチンの低下を伴った。オキシントモデュリンにも生理的役割があるのか消化機能抑制の結果かどうか不明である。

グルカゴン 5~10 mg/時の大量静注は、強心作用、抗不整脈作用などを示す⁴⁸⁾。心筋にはグルカゴンに反応する adenylate cyclase-cAMP 系が存在するが、この系を介する作用ではないようである。極端な大量を要するし、作用も不確実なので、最近ほとんど用いられない。また、平滑筋弛緩作用を介するか、別の活性によるか不明であるが、血管拡張作用を示すために、血管造影の前処置⁴⁹⁾ に用いる試みもある。

エンテログルカゴノーマの報告例の症状が腸管絨毛の肥厚であったことより、エンテログルカゴンの生物活性

が腸管増殖因子ではないかと考えられた。エンテログルカゴンの活性形は分からなかったが、私どもは N 端活性を有する最も短いペプチドであるグルカゴン (1-21) が活性形の一つと仮定して、回腸上皮細胞のチミジン取り込み活性を調べたところ、グルカゴン (1-21) が最も強力な活性を示し⁵⁰⁾、活性形 GLP-1 およびグルカゴンそのものにも活性があったが、GLP-1 (1-37) や GLP-2 には活性を認めなかった⁵¹⁾ (図 9)。そこで更にグルカゴン (1-21) をラット in vivo に投与したところ、腸管絨毛の肥厚が観察された⁵²⁾。

* p<0.05 ** p<0.01

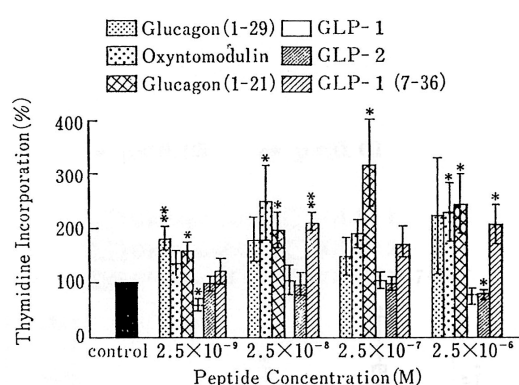


図 9 培養ラット回腸上皮細胞へのチミジン取り込みに対する種々の濃度のグルカゴン関連ペプチド添加の効果⁵¹⁾。

後に GLP-2 が腸管増殖因子であると報告され⁵³⁾、GLP-2 に特異的なレセプターの構造も明らかにされた⁵⁴⁾。私どもの観察では GLP-2 にはチミジン取り込み活性を認めず GLP-2 には増殖因子活性はないと考えていたが、成績と一致しない理由は不明である。

グルカゴンで成長ホルモン分泌が刺激されることより、下垂体前葉ホルモン分泌刺激試験に応用されたり、カルシトニン放出により低 Ca 血症をもたらす、コルチゾール分泌を刺激するなどの作用もあるが、直接作用かどうか疑問である。

4. 糖尿病におけるグルカゴンの役割

グルカゴンの有する高血糖作用を、糖尿病の成因または病態発現に関連づけようとする研究は古く、すでに 1950 年代に糖尿病で膵ランゲルハンス島における α/β 細胞比の増大が報告された。しかし、当時の染色法の技術などを考えると、あまり信頼できないとされている。糖尿病におけるグルカゴン関与の研究が復活したのは、

その免疫定量法が確立した後のことで、とくに Unger 一派の精力的な研究により、糖尿病の高血糖をはじめとする代謝異常はインスリン欠乏と同時にグルカゴン過剰も成因となるとの、いわゆる糖尿病の2ホルモン異常説 **bihormonal abnormality hypothesis** (1975)⁵⁵⁾ が提出された。すなわち、あらゆる高血糖状態には、インスリン欠乏に加えてグルカゴン過剰を伴っている。インスリン分泌が低下してもグルカゴン分泌も同時に低下すれば血糖は上昇せず、逆にインスリン分泌が増加してもグルカゴン分泌も増加すれば血糖は下がらない。要するに、グルカゴンとインスリンの比で血糖値は決定されるというものである。唯一この説の障害であった膵全摘糖尿病においてみられる高血糖も、私どもの成績などで消化管α細胞由来のグルカゴンが存在することが分かった。ただ、グルカゴン分泌そのものがインスリンにかなり依存しており、インスリンが低下すると必ずグルカゴンは上昇する。すなわち、あくまでもインスリンが主導権を握っているのは確かである。グルカゴノーマではグルカゴン過剰分泌が第一義的で、インスリンが十分に対応できない場合に血糖が上昇する。そして、外部から投与したインスリンに非常に敏感なのは、通常薄い濃度のインスリンにしか接していない膵外のグルカゴンである。したがって、私どもの実験のように膵グルカゴンがない状態では膵外グルカゴンがあってもインスリン低血糖時に低血糖は遷延する⁵⁶⁾ (図10) し、膵グルカゴンの欠如した状態では不安定型糖尿病にもなりうるのである⁵⁷⁾。インスリンの変動よりグルカゴンの変動が優勢に働く。

1型糖尿病はインスリン依存状態であり、図10に示した膵全摘糖尿病と同じように、インスリン低血糖に対してグルカゴン反応がなく、低血糖が遷延する⁵⁸⁾ (図11)。1型糖尿病は、ランゲルハンス島そのものが破壊されて、比較的抵抗力のある膵グルカゴンも少なくなり、さらに破壊が進行すれば膵グルカゴンも無くなっており、血中

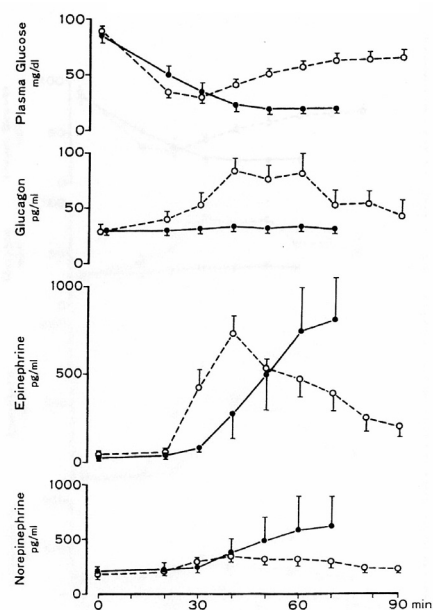


図10 5例の膵全摘患者(—)および6例の正常者(……)におけるインスリン低血糖試験時の血糖、グルカゴン、エピネフリン、ノルエピネフリンの変動⁵⁶⁾。

に存在しているグルカゴンは膵外由来のみと考えていた。ところが、1型糖尿病の膵バイオプシーでは、明らかにグルカゴン細胞は生き残っているという⁵⁹⁾。したがって、たとえ膵グルカゴン細胞が生き残っていても、肝心な時にはその役目を果たしていないことになる。これは、周囲のインスリン細胞の減少によって、膵グルカゴン細胞が膵外グルカゴン細胞化したと考えてもよいであろう。

いずれにしても、グルカゴンが糖尿病における高血糖に必ず存在しており、グルカゴン濃度の変動が強く血糖の変化に現れる。インクレチン関連薬の血糖低下作用も、インスリン分泌増加のみでは説明できず、僅かなグルカゴン分泌の抑制が大きく働いていると考えられる。当然グルカゴンレセプターのアンタゴニストは糖尿病治療薬

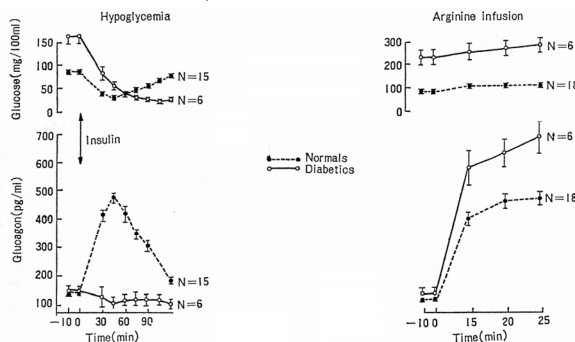


図11 1型糖尿病患者(—)および正常者(……)におけるインスリン低血糖試験およびアルギニン静注試験に対する血糖およびグルカゴン反応⁵⁸⁾。

となり得る。最も有用なインスリン抵抗性改善薬のほずでもあり、以前から開発の努力がなされ、強力な糖尿病治療薬として近々実用に供されようとしている。

5. おわりに

同じプレプログルカゴンは、2種類の異なった細胞に存在しており、それぞれの特徴のあるプロセッシングを受け、異なった活性物質を産生している。その細胞は α 細胞とL細胞であり、前者は主として膵に、一部胃粘膜に存在し、低血糖すなわちブドウ糖濃度の低下によって分泌が刺激され、後者L細胞は主として回腸以下の消化管に存在し、主としてブドウ糖によって、分泌が刺激される。胃粘膜に存在する α 細胞の性格から推量すると、本来 α 細胞は生理的には直接ブドウ糖を認識しないことも考えら、 α 細胞は血糖低下時に何らかのシグナルを中枢神経あるいは膵島内の調節因子を介して受けるのではないかとと思われる。

膵 α 細胞の最終活性物質はグルカゴンそのものであり、時々刻々の血中ブドウ糖濃度に応じて分泌が調節され、インスリンとともに、血糖の調節に欠くことのできない役割を果たしている。消化管の α 細胞は、インスリン濃度に敏感なことより、長時間絶食などでインスリン濃度の低下時に空腹時の血糖値維持のために分泌されるのではないか。

L細胞における活性物質は、活性形のGLP-1すなわち、GLP-1 (7-36)あるいはGLP-1 (7-37)であり、インクレチンとしてインスリン分泌を増強し、吸収された栄養物の処理を促進する。エンテログルカゴンの部分は、大半はグリセンチンの形で、インスリンにおけるCペプチドのごとく不活性のまま処分されるが、一部は、緩徐な作用として増殖因子あるいは消化吸收をフィードバックするべく、グルカゴン(1-21)や、オキシントモデュリンの形ではたらいている。GLP-2もL細胞で活性形として分泌され、腸管増殖因子として自らの機能維持を調節している。GLP-1も含めて、GLP-2、エンテログルカゴンとしてのペプチドなどL細胞由来のすべてのペプチドは摂食の抑制に働き、肥満の改善をもたらす。

グルカゴン作用を抑制することによる糖尿病治療、GLP-1のインクレチン活性を利用した糖尿病治療、GLP-1のインスリン細胞再生増殖による1型糖尿病の治療など、グルカゴン関連ペプチドを考慮した糖尿病治療の手段はまだまだ広く深い。

謝 辞

本稿中に引用した私どもの成績は、多数の共同研究者とともに以前に実験され発表されたものである。ご指導ご助言をいただいた垂井清一郎先生、島 健二先生、デトロイト・サイナイ病院で一緒に研究しご助言いただいたPiero P. Foà先生、菅瀬 透先生、大阪大学第2内科で一緒に実験に明け暮れた田中亮一先生、難波光義先生、堀江浩章先生、伊藤秀彦先生、渡辺伸明先生、松村俊子先生、引き続き国立循環器病センターでも実験、臨床研究を続けた小松良哉先生、三木啓之先生、西大條靖子先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Kimball, CP, Murlin, JR: Aqueous extracts of pancreas. 3. Some precipitation reactions of insulin. *J Biol Chem* 58 : 337-346, 1923
- 2) Sutherland, EW, deDuve, C : Origin and distribution of the hyperglycemic-glycogenolytic factor of the pancreas. *J Biol Chem* 175 : 663- 674, 1948
- 3) Foà, PP, Santamaria, L, Weinstein, HR, et al : Secretion of the hyperglycemic-glycogenolytic factor in normal dogs. *Am J Physiol* 171 : 32-36, 1952
- 4) Staub, A, Sinn, LG, Behrens, OK : Purification and characterization of hyperglycemic-glycogenolytic factor (HGF). *Science* 117 : 628-629, 1953
- 5) Bromer, WW, Sinn, LG, Staub, A, et al : The amino acid sequence of glucagon. *Diabetes* 6 : 234-237, 1957
- 6) Unger, RH, Eisentraut, AM, McCall, MS, et al : Glucagon antibodies and their use for immunoassay for glucagon. *Proc Soc Exp Biol Med* 102 : 621-623, 1959
- 7) Unger, RH, Ohneda, A, Valverde, I, et al : Characterization of the responses of circulating glucagon-like immunoreactivity to intraduodenal and intravenous administration of glucose. *J Clin Invest* 47 : 48-65, 1968
- 8) Aguilar-Parada, E, Eisentraut, AM, Unger, RH : Effects of starvation on plasma pancreatic glucagon in normal man. *Diabetes* 18 : 717-723, 1969
- 9) Nishino, T, Kodaira, T, Shin, S, et al : Glucagon radioimmunoassay with use of antiserum to

- glucagon C-terminal fragment. *Clin Chem* 27 : 1690-1697, 1981
- 10) Luyckx, AS : Immunoassays for glucagon. In : *Glucagon : Molecular Physiology, Clinical and Therapeutic Implications*. Ed., Lefebvre, PJ, Unger, RH, Pergamon, Oxford, 1972, pp.285-298
 - 11) Matsuyama, T, F Foà, PP : Plasma glucose, insulin, pancreatic, and enteroglucagon levels in normal and depancreatized dogs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 147 : 97-102, 1974
 - 12) Matsuyama, T, Tanaka, R, Shima, K, et al : Plasma immunoreactive glucagon in depancreatized animals. In : *Glucagon : Its role in physiology and clinical medicine*. Ed., Foà, PP, Bajaj, JS, Foà, NL, Springer-Verlag, New York, 1977, pp. 113-127
 - 13) Bell, GI, Santerre, RF, Mullenbach, GT : Hamster prepro-glucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides. *Nature* 302 : 716-718, 1983
 - 14) Ohneda, A, Aguilar-Parada, E, Eisentraut, AM, et al : Control of pancreatic glucagon secretion by glucose. *Diabetes* 18 : 1-10, 1969
 - 15) Rocha, DM, Faloona, GR, Unger, RH : Glucagon-stimulating activity of 20 amino acids in dogs. *J Clin Invest* 51 : 2346-2351, 1972
 - 16) Unger, RH, Dobbs, RE, Orci, L : Insulin, Glucagon, and somatostatin secretion in the regulation of metabolism. *Ann Rev Physiol* 40 : 307-343, 1978
 - 17) Matsuyama, T, Horie, H, Namba, M, et al : Glucose dependent stimulation by prostaglandin D₂ of glucagon and insulin in perfused rat pancreas. *Life Sci* 32 : 979-982, 1983
 - 18) Horie, H, Narumiya, S, Matsuyama, T, et al : Presence of prostaglandin D₂, E₂ and F_{2α} in rat pancreatic islets. *Prostaglandines Leukotrienes Med* 16 : 39-44, 1984
 - 19) Matsuyama, T, Tanaka, R, Shima, K, et al : Lack of gastrointestinal glucagon response to hypoglycaemia in depancreatized dogs. *Diabetologia* 15 : 471-474, 1978
 - 20) Matsuyama, T, Tanaka, R, Shima, K, et al : Failure of somatostatin to decrease blood glucose by suppression of extrapancreatic glucagon in severely diabetic depancreatized dogs. *Endocrinol Japon* 25 : 529-532, 1978
 - 21) 伊藤秀彦, 堀江浩章, 難波光義, 他 : 膵全摘患者における insulin 負荷および経口糖負荷に対する膵外性 glucagon 反応の検討. *Peptide hormones in pancreas* 5 : 268-273, 1985
 - 22) 松山辰男 : GLP-1 (glucagon-like peptide 1). *日本臨牀* 68 (Suppl 7) (「広範囲血液・尿化学検査, 免疫学的検査 [第7版] (4)」) : 533-536, 2010
 - 23) Komatsu, R, Namba, M, Hane, M, et al : Influence of weight reduction on GLP-1 and GIP responses to oral glucose in obesity. *Biomed Res* 15 (Suppl 2) : 349-353, 1994
 - 24) Matsuyama, T, Komatsu, R, Namba, M, et al : Glucagon-like peptide-1 (7-36 amide) : a potent glucagonostatic and insulinotropic hormone. *Diabetes Res Clin Pract* 5 : 281-284, 1988
 - 25) Namba, M, Matsuyama, T, Nonaka, K, et al : Effect of intraluminal bile or bile acids on release of gut glucagon-like immunoreactive materials in the dog. *Horm Metab Res* 15 : 82-84, 1983
 - 26) Matsuyama, T, Namba, M, Shima, K, et al : Release of gut GLI by luminal hypotonicity. *Horm Metab Res* 8 : 471-472, 1981
 - 27) Matsuyama, T, Namba, M, Nonaka, K, et al : Decrease in blood glucose and release of gut glucagon-like immunoreactive materials by bombesin infusion in the dog. *Endocrinol Japon* 27 (Suppl 1) : 115-119, 1980
 - 28) Matsuyama, T, Namba, M, Horie, H, et al : Regulation of the glucagon-like immunoreactive material (GLI) release by gastrin releasing peptide (GRP). In : *Gut peptides and ulcer*. Ed., Miyoshi, A, Biomedical Research Foundation, Tokyo, 1983, pp. 144-146
 - 29) 奥野巍一 : グルカゴン 1.0, 0.1, 0.01 mg 静注時のヒト血糖及び insulin 変動の比較. *日内分泌誌* 51 : 202-208, 1975
 - 30) 奥野巍一, 多胡 基, 福田 熙, 他 : グルカゴン 1.0, 0.1, 0.01 mg 筋注時のヒト血糖およびインスリン反応の比較. *糖尿病* 20 : 574-579, 1977
 - 31) Fernandes, J, Koster, JF, Grose, WFA, et al :

- Hepatic phosphorylase deficiency. Its differentiation from other hepatic glycogenesis. *Arch Dis Child* 49 : 186-191, 1974
- 32) Venhaegen, H, deBeukelaer, A, Verhaegen-Declercq, ML, et al : The double glucagon test, a new liver function test. *Postgraduate Med J* 47 : 108-110, 1971
- 33) Grodsky, GM, Bennet, LL : Time sequence in the release of insulin : The effect of glucose, glucagon and potassium. *Diabetes* 15 : 521, 1966
- 34) Komatsu, R, Matsuyama, T, Namba, M, et al : Effect of glucagon-related peptides on rat endocrine pancreas. *Biomed Res* 9 (Suppl 3) : 201-206, 1988
- 35) Komatsu, R, Matsuyama, T, Namba, M, et al : Glucagonostatic and insulinotropic action of glucagonlike peptide 1-(7-36)-amide. *Diabetes* 38 : 902-905, 1989
- 36) Zou, J, Wang, X, Pineyro, MA, et al : Glucagon-like peptide-1 and exendin-4 convert pancreatic AR42 J cells into glucagon- and insulin-producing cells. *Diabetes* 48 : 2358-2366, 1999
- 37) Faber, OK, Binder, C : C-peptide response to glucagon. A test for the residual β -cell function in diabetes mellitus. *Diabetes* 26 : 605-610, 1977
- 38) Arnold-Larsen, S, Madsbad, S, Köhl, C : Reproducibility of the glucagon test. *Diabetic Med* 4 : 299-303, 1987
- 39) Miki, H, Matsuyama, T, Fujii, S, et al : Glucagon-glucose (GG) test for the estimation of the insulin reserve in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 18 : 99-105, 1992
- 40) Marks, V, Samols, E : Glucagon test for insulinoma : a chemical study in 25 cases. *J Clin Pathol* 21 : 346-352, 1968
- 41) Sarcione, EJ, Back, N, Sokal, JE, et al : Elevation of plasma epinephrine levels produced by glucagon in vivo. *Endocrinology* 72 : 523-526, 1963
- 42) Lawrence, AM : Glucagon provocative test for pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 66, 1091-1096, 1967
- 43) Nishioeda, Y, Kawano, Y, Tsushima, M, et al : Effects of glucagon on blood pressure and kinetics of serum norepinephrine and epinephrine in humans. *Biomed Res* 9 (Suppl. 3) : 103-109, 1988
- 44) Miller, RE, Chernish, SM : The response of gastrointestinal tract motility to glucagon. In : *Glucagon in gastroenterology and hepatology*. Ed Picazo, J, MTP Press, Lancaster, 1982, pp. 37-53
- 45) Konturek, SJ, Demitrescu, T, Radecki, T, et al : Effect of glucagon on gastric and pancreatic secretion and peptic ulcer formation in cats. *Digestive Dis* 9 : 557-564, 1974
- 46) Matsuyama, T, Itoh, H, Watanabe, N, et al : Glucagon-(1-21)-peptide as an active enteroglucagon. *Biomed Res* 9 (Suppl. 3) : 137-142, 1988
- 47) Wynne, K, Park, AJ, Small, CJ, et al : Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects. A double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes* 54 : 2390-2395, 2005
- 48) Williams, JF : Glucagon and cardiovascular system. *Ann Intern Med* 71 : 419-423, 1969
- 49) Kuroda, K, Baum, S : New advances in abdominal angiography. *Surg Annu* 2 : 113-143, 1970
- 50) Watanabe, N, Matsuyama, T, Namba, M, et al : Trophic effect of glucagon-(1-21)-peptide on the isolated rat ileal mucosal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 152 : 1038-1044, 1988
- 51) 松山辰男, 渡辺伸明, 難波光義, 他 : 消化管の trophic 作用—とくに腸管成長因子としてのエンテログルカゴンについて. *ホルモンと臨床* 36 : 317-321, 1988
- 52) Watanabe, N, Namba, M, Itoh, H, et al : Trophic effect of glucagon-(1-21)-peptide on the rat small intestine and colon. *Biomed Res* 11 : 307-312, 1990
- 53) Brubaker, PL, Crivici, A, Izzo, A, et al : Circulating and tissue forms of the intestinal growth factor, glucagon-like peptide 2. *Endocrinology* 138 : 4837-4843, 1997
- 54) Munroe, DG, Gupta, AK, Kooshesh, F, et al : Prototypic G protein-coupled receptor for the intestinotrophic factor glucagon-like peptide 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 : 1569-1573, 1999
- 55) Unger, RH : The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Lancet* 1:14-16, 1975

- 56) Horie, H, Matsuyama, T, Namba, M, et al : Responses of catecholamines and other counterregulatory hormones to insulin-induced hypoglycemia in totally pancreatectomized patients. *J Clin Endocrinol Metab* 59 : 1193-1196, 1984
- 57) Shima, K, Tanaka, R, Morishita, S, et al : Studies on the etiology of "Brittle diabetes". Relationship between diabetic instability and insulinogenic reserve. *Diabetes* 26 : 717-725, 1977
- 58) Gerich, JE, Langlois, M, Noacco, C, et al : Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes : Evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect. *Science* 182 : 171-173, 1973
- 59) Hanafusa, T, Miyazaki, A, Miyagawa, J, et al : Examination of islets in the pancreas biopsy specimens from newly diagnosed type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 33 : 105-111, 1990

Glucagon and diabetes.

Tatsuo Matsuyama

Shijonawate Gakuen University, Faculty of Rehabilitation

Osaka International Airport Medical Center

Key words

enteroglucagon, GLP-1, incretin

Abstract

Glucagon is most potent hyperglycemic peptide, and regulates blood glucose level with insulin. Gastrointestinal α -cell glucagon is released when insulin concentration is low, and works as hyperglycemic factor as same as pancreatic α -cell glucagon, especially in diabetic state. Most abundant part of gastrointestinal glucagon-related peptides is L-cell enteroglucagon and glucagon-like peptide (GLP). Enteroglucagon is released accompanying GLP-1, so, measurement of enteroglucagon shows the change of GLP-1 in circulation. Some fractions of enteroglucagon, oxyntomodulin and glucagon (1-21), may have biological activities to regulate digestion and absorption, and intestinal growth. Active form of GLP-1, GLP-1 (7-36 amide), is a potent insulinotropic and glucagonostatic hormone and plays an important role as an incretin. Regulations of glucagon and related peptides will be powerful mediators to treat diabetes.