

グルカゴンが血糖値を下げる？



先月はインスリン注射に関する症例検討をしたのですが、その下調べをしていた時の話題になります。おそらく世間の常識、私の非常識の話題になるのでしょうか…

1) グルカゴン注射について

周知の通り、糖尿病治療で低血糖になった際の緊急処置薬で**血糖値を上げる薬**になります。私自身は病院時代に低血糖と言えは50%ブドウ糖の静注対応の認識で、保険薬局時代も特定の大病院からグルカゴン注射の処方箋を受けた記憶が1回あるかないか程度で、グルカゴン注についてじっくり添付文書をみた記憶がありませんでした。今回、改めて「**グルカゴンGノボ注射用1mg**」の添付文書をみていたところ、**効能・効果には低血糖時のみならず「内視鏡検査の前処置、成長ホルモン分泌機能検査、肝型糖原病検査」と様々あるのだなと驚いて見ていたところ「1. 慎重投与(1)インスリノーマのある患者」の欄に“インスリン分泌が促進され、低血糖を起こすおそれがある”や「4. (1)重大な副作用」の欄に“低血糖症状(0.1%未満)”との記載を見つけました。本来、低血糖症状を改善するために利用される薬が逆に低血糖を引き起こしてしまうわけです。真逆の作用をもつグルカゴンの両面性の性格はどこからくるのでしょうか？高血糖へ導く際に生じる自律神経系の単なる反射現象なのでしょうか？改めてグルカゴンについて知りたくなったというのが今回の企画の発端です。**

2) グルカゴンとは (ガイド生理学2018年、ラング・デル薬理学2018年、グッドマン&ギルマン薬理学書2007年より)

- ①膵臓にはインスリンとグルカゴンを直接血液に分泌するランゲルハンス島(以下、**膵島**とする)と名付けられた組織があります。
- ②膵島には主に**α細胞**、**β細胞**、**δ細胞**、**PP細胞**の四つの細胞があり、それぞれの細胞の存在比率や分泌するホルモン、それらの作用は次表になります。

細胞名	存在比率	分泌ホルモン	ホルモンの作用
α細胞	25%	グルカゴン	血糖値上昇。インスリン分泌促進。
β細胞	60%	①インスリン ②アミリン	①血糖値低下。グルカゴン分泌抑制。 ②胃排出遅延。インスリン分泌抑制。
δ細胞	10%	ソマトスタチン	インスリンとグルカゴンの分泌抑制(視床下部で合成されるソマトスタチンは成長因子分泌抑制)。
PP細胞	残りの一部	膵ポリペプチド	アミリンと同じとされる。

- ③グルカゴンはα細胞から分泌される一本鎖ポリペプチドホルモン(29個のアミノ酸、分子量3,483)になりますが、表中に示したように**インスリン分泌促進作用**もあります。つまり**血糖値を下げる**方向に作用することが早くもここで分ります(実は本ニュース358号でも少し触れています)。
 - ・グルカゴンの大もとはmRNAからタンパク質に翻訳された際のアミノ酸180個からなる巨大なタンパク質**プロプレグルカゴン**なのですが、そこから切断されてできたものがグルカゴンです。
 - ・膵島内で産生されるホルモンは相互の細胞にほぼ抑制的に作用し、グルカゴンのみが促進的に働きますが、参考にした資料によるとそれぞれの**制御の力は強いものではない**ようです。

④グルカゴンの主要な標的臓器は膵島内ではなく、**肝臓**になります。肝臓でブドウ糖の重合体である**グリコーゲンの分解を促進**し血中のブドウ糖濃度を上昇させます。また肝臓ではピルビン酸やアミノ酸から**ブドウ糖への変換(糖新生)を促進**するため、血中のブドウ糖濃度がさらに上昇します。

・これらの作用はグルカゴンが肝臓にあるグルカゴン受容体に結合して起こりますが、この受容体はG蛋白質結合型で細胞内にcAMPを増加させ連鎖的なリン酸化反応を引き起こして血糖値を増加させる酵素を活性化するようです。

・グルカゴン(投与量は不明)を4時間投与すると肝臓のグリコーゲンは枯渇しますが、グリコーゲンが枯渇してもグルカゴンは血糖値を上昇し続けます。これはグルカゴンが血中のアミノ酸を肝臓内に取り込み、アミノ酸からブドウ糖への糖新生反応を促進するためとされています。

⑤以上から**グルカゴン**が肝臓に働きかけて**血糖値を上昇する力はかなり強い**ことが分かります。

3) 結局、グルカゴンは血糖値を上げるのか下げるのか？

「グルカゴンは膵島内ではβ細胞に働きかけてインスリン分泌を促進する方向に作用しますが、血中に放出されると肝臓で著明な血糖値上昇反応を起こし、その反応は膵島内でのインスリン分泌促進作用をはるかに上回る勢いをもつというのが基本的な流れである」と言えそうです。何が原因かは分かりませんが、肝臓内におけるグルカゴンによるリン酸化の連鎖反応が弱まり、膵島内の本来は弱いはずのグルカゴンによるインスリン分泌作用が相対的に優位になった時のみ**グルカゴンは血糖値を下げる**のかもしれない(関連性は不明ですが添付文書では**小児**での低血糖症状が多いとしています)。

4) グルカゴンの体内反応の多様性

一応、前項までで今回のテーマは決着をみたとして、次にグルカゴンの多様な反応の理解になります。適応症からみても単に血糖値を上げる作用だけではないことが分かります。ここでは作用を列記するにとどめますが、①β受容体を介さずに心臓の収縮力を高める、②腎臓などへの血流量を増加する、③胆汁分泌を高める、④胃酸分泌を抑制する、⑤腸管を弛緩するなどの作用があります。

これらの作用の多くが2)項④で示した細胞内cAMPの増加によると思われるのですが、血糖値上昇以外の適応になったり、副次的な薬理作用による副作用の原因になったりしているようです。

5) GLP-1とグルカゴン

血糖値依存型糖尿病治療薬としてインクレチン製剤(DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体刺激薬)が糖尿病治療の第一選択薬となってきた感がありますが、GLP-1 は glucagon like peptide-1 の略名で、あえてやさしい訳語にすると「グルカゴンに似たペプチドその1」になります。2)項ではグルカゴンは大きな母体プレプログルカゴンから切り出されたペプチドと紹介しましたが、GLP-1 もその大きなプレプログルカゴンから切り出された一部になります。プレプログルカゴンには五つの主要なドメイン(何らかの機能を果たすアミノ酸配列部分)があり、N末端側から「シグナルペプチド→グリセンチン関連膵臓ペプチド→**グルカゴン**→**GLP-1**→GLP-2」の順に並んだ構造をしています。これらのドメイン間を切断する特別な酵素が臓器別に存在しており、膵島のα細胞ではグルカゴンが切り出されるわけです。

GLP-1 は下部小腸(回腸)にある**L細胞**から合成・分泌されますが、L細胞ではグルカゴンを切り出せる酵素が存在せずGLP-1部分のみを切り出せる酵素が存在していることになります。

GLP-1の作用も多様で膵臓に対する**インスリン合成・分泌促進作用、胃酸分泌抑制・胃内排泄抑制、グルカゴン分泌抑制、腸運動抑制、中枢神経(食欲抑制、神経保護)、心拍出増強、血管拡張作用、β細胞増殖**などがあります。グルカゴンの兄弟的存在のGLP-1はその薬理作用もグルカゴンと似ているようです(**上記ゴシック体部分**)。ただ臨床利用では真逆の血糖降下と血糖上昇になりますから、人の遺伝子発現の細かな多様性というか遺伝子進化(もしくは突然変異)の多様性には驚かされます。

(終わり)