

三大栄養素が 血中グルカゴンにおよぼす影響について —三大栄養素とグルカゴン—

小川恒夫*・原田玲奈・小川綾

南九州大学 管理栄養学科 生理学研究室
〒880-0032 宮崎市霧島5丁目1-2

The effects of macronutrients on plasma glucagon levels

Tsuneo Ogawa*, Rena Harada, Aya Ogawa

*Laboratory of Physiology
Department of Nutrition Management,
Minami Kyushu University
5-1-2 Kirishima, Miyazaki, 880-0032 Japan*

Although glucagon is known to increase blood glucose levels, it is also involved in the development of diabetes, and the importance of glucagon has augmented recently. To evaluate the role of glucagon after taking macronutrients, six university students aged twenties were asked to take three different breakfasts, i.e. high carbohydrate meal (CM), high fat meal (FM), and high protein meal (PM) with more than one month interval between each meal. Blood was taken from cubital veins before and 30, 60 and 120 min after each meal. Blood glucose levels increased 30 min after taking CM compared to the fasting level, while they did not change after taking FM or PM. Blood triglyceride levels increased 60 min after taking FM, while they did not change after taking CM. Insulin levels increased 10 times after taking CM and 4~6 times after taking FM or PM. Insulin levels reached to the peak at 30~60 min after taking each meal, which decreased gradually thereafter. Glucagon levels did not change after taking CM, while they increased approximately twofold after taking FM or PM. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) increased 4~10 times after taking each meal, while glucagon-like peptide 1 (GLP-1) increased approximately one-and-a-half-fold. From the results above, it can be summarized that insulin increased rapidly in order to manage the acutely increased macronutrients in the blood, while glucagon increased only twofold to prevent hypoglycemia. Regarding the fluctuation pattern of plasma levels, GIP resembles insulin probably because these hormones accumulate energy from the blood stream, while GLP-1 resembles glucagon because these hormones are processed from the same precursor. To distribute the ingested macronutrients properly, insulin and glucagon exert their roles coordinately. Because not only the malfunction of insulin but the abnormal reaction of glucagon are causes of diabetes, measuring plasma glucagon in addition to insulin might be helpful for understanding the pathological condition and also for planning the treatment policy.

Key words: glucagon, macronutrients

緒言

グルカゴンとインスリンは、それぞれ膵臓ランゲルハンス島(膵島)の α 細胞、 β 細胞から分泌されるホルモンで、グルカゴンは血糖を上昇、インスリンは血糖を低下させることが知られている。

グルカゴンは、その前駆物質であるプログルカゴン

が、 α 細胞に存在するprohormone convertase 2 (PC2)によりプロセッシング(切断)を受けて血中に分泌されるが、 α 細胞では同時にglicentin-related pancreatic polypeptide (GRPP)やintervening peptide-1 (IP-1)なども生成される¹⁾(図1)。グルカゴンの前駆物質であるプログルカゴンは、脳や消化管上皮細胞でも産生されており、これらの臓器で産生されたプログルカゴンは別の酵素であるprohormone convertase 1/3 (PC1/3)によって切断され、glucagon-like peptide-1 (GLP-1)やglucagon-like peptide-2

*連絡著者:E-mail: togawa@nankyudai.ac.jp

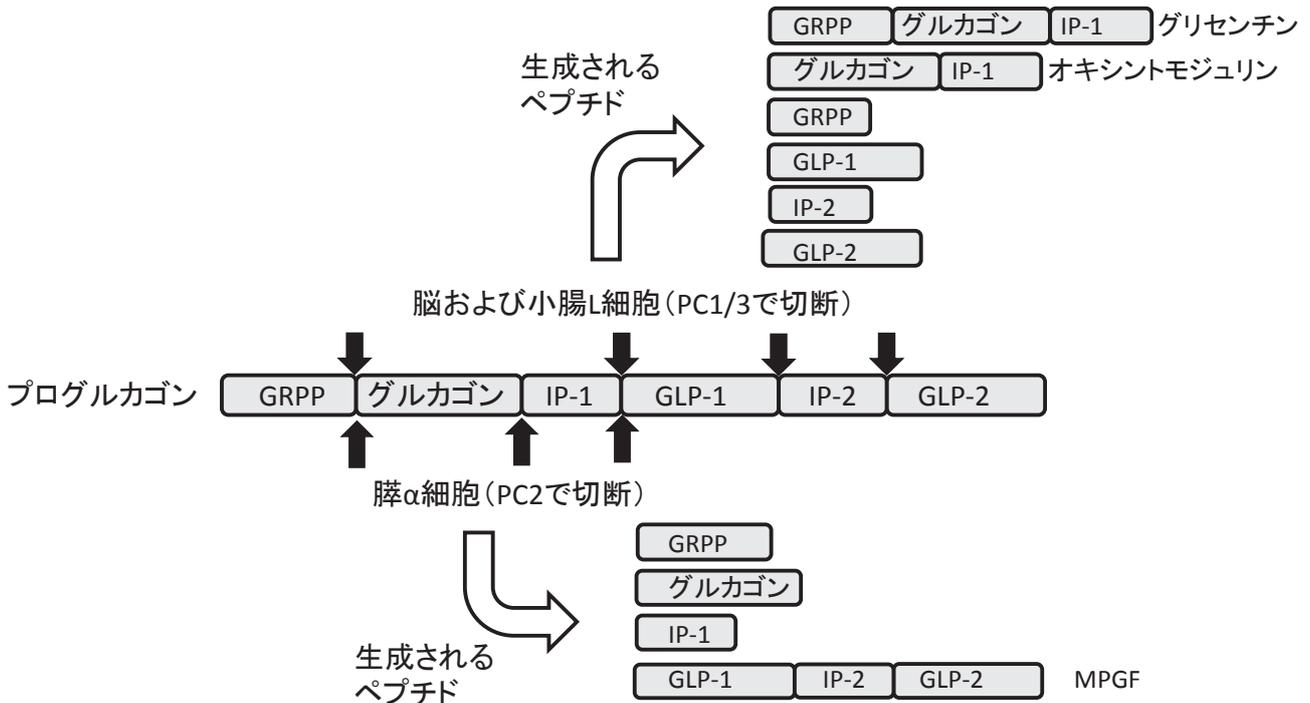


図1. プログルカゴンのプロセッシング(切断).

文献1)より引用改変. ↓は切断箇所を示す. GRPP: glicentin-related pancreatic polypeptide, IP-1: intervening peptide-1, GLP-1: glucagon-like peptide-1, IP-2: intervening peptide-2, GLP-2: glucagon-like peptide-2, PC1/3: prohormone convertase 1/3, PC2: prohormone convertase 2, MPGF: Major Proglucagon Fragment.

(GLP-2)をはじめとする複数のペプチドを生成する. 脳や小腸で生成されるグリセチンとオキシントモジュリンにはグルカゴンのアミノ酸配列が含まれていることより, これらのペプチドも標的細胞のグルカゴン受容体に結合し, グルカゴンと同様に血糖上昇作用があると考えられる. しかし, これらのペプチドのグルカゴン受容体に対する結合力は, グルカゴンに比べて低いため, 血糖上昇にどの程度寄与しているか明らかでない²⁾.

グルカゴンの血中濃度の測定は, グルカゴンを認識する抗体を使ったラジオイムノアッセイによって行われてきたが, グリセチンやオキシントモジュリン中には, グルカゴンと同じアミノ酸配列を認めるため, これらのペプチドとの交差反応が起こり, 測定されたグルカゴン濃度の中には, グリセチンやオキシントモジュリンの濃度も含まれている可能性があった. このように, グルカゴン濃度を正確に測定することが難しかったために, グルカゴンに関する研究が遅れてきたと言われている. 近年, グルカゴンのN末端とC末端を同時に認識する抗体が開発され, グルカゴンの血中濃度を正確に測定できるようになった³⁾. 今回の研究では, この抗体を使って血中グルカゴン濃度を測定した.

一般的に, 糖尿病はインスリンの作用不足により発症すると考えられている. しかし, ブドウ糖摂取時に, 健常者では血中グルカゴンは増加しないが, 糖尿病患者では増加する^{4,5)}. また, 低血糖時には, 健常者では血糖を正常値に回復させるのに必要なグルカゴンが分泌されるのに対し, 糖尿病患者では低血糖時のグルカゴン分泌が健常者に比べて低いと言われており, 糖尿病の発症にはインスリンの作用不足だけでなく,

グルカゴン反応性の異常も関与していると考えられる. また, グルカゴンは血糖上昇作用がある一方で, β 細胞に働いてインスリン分泌を促したり, 食欲を抑制したりする作用があることから, Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)受容体, GLP-1受容体に加えてグルカゴン受容体を刺激するトリプル受容体作用薬が, 糖尿病や肥満の治療薬として開発されつつあり, グルカゴンの糖尿病治療における重要性が注目されるようになってきている⁶⁾.

糖質, 脂質, 蛋白質, インスリン, インクレチン(GIP, GLP-1)をはじめとする多くの因子が, α 細胞に対して, グルカゴン分泌を刺激あるいは抑制する作用を有しており, これらの作用が総合されてグルカゴンの濃度が決まる. そこで, 今回の研究では, 健常者に三大栄養素をそれぞれ多く含む3種類の朝食を摂取してもらい, 各朝食摂取前後のグルカゴン濃度を測定すると同時にインスリン, インクレチンなど代謝に関わる他のホルモンも測定し, 三大栄養素摂取時の栄養代謝について検討した.

方法

1. 対象

南九州大学管理栄養学科の健康な学生(21~22歳)で, 研究に同意した6名を対象とした. 本研究はヘルシンキ宣言の精神に則り, 南九州大学倫理委員会の承認を経て実施した. 毎年行われる大学の健康診断で, 血圧, 血糖, 血中脂質に異常がないことを確認後, 実

表1. 3種類の献立

高炭水化物食 (C食)

献立名	食材名	重量 (g)	カロリー (Kcal)	蛋白 (g)	脂質 (g)	炭水化物 (g)
トースト	食パン (6枚切り) 1枚半	90	237	8.4	3.9	42
	はちみつ	20	60	0	0	17
りんごジュース		180	81	0	0	20
バナナ (可食部100g)		100	86	1.1	0.2	22.5
ヨーグルト		40	26	1.3	1.4	1.9
合計			490	10.8	5.5	103.4

高脂質食 (F食)

献立名	食材名	重量 (g)	カロリー (Kcal)	蛋白 (g)	脂質 (g)	炭水化物 (g)
トースト	食パン (6枚切り) 1/2枚	30	79	2.8	1.3	14
	バター	4	30	0	2.1	0
ゆで卵	卵	50	76	6.2	5.4	0.2
	塩 (少量)	少々				
アボカド サラダ	アボカド	60	90	0.8	7.8	0.8
	ベーコン 2枚	35	142	4.8	13.9	0.2
	ミニトマト 適量	30				
	シーザーサラダドレッシング	15	68	0.4	7	0.8
お茶		180				
合計			485	15	37.5	16

高蛋白食 (P食)

献立名	食材名	重量 (g)	カロリー (Kcal)	蛋白 (g)	脂質 (g)	炭水化物 (g)
ヨーグルト (無糖)		50	33	1.7	1.8	2.4
低糖質パン 1個半		51	114	12.3	5.1	2.1
サラダ	サラダチキン	67	97	10.6	4.8	2.7
	カット野菜	適量				
目玉焼き	卵 2個 (油なし)	100	152	12.4	10.8	0.4
	塩 (少量)	少々				
低脂肪牛乳		200	93	6.3	2.9	10.5
合計			489	43.3	25.4	18.1

験を開始した。

2. 実験方法

高炭水化物食 (C食), 高脂質食 (F食), 高蛋白食 (P食) の3種類の朝食を, 1ヶ月以上の間隔をあけて摂取し, それぞれの朝食摂取前後に採血を行った。各食事の献立を表1に示す。食事の献立を作成するにあたり総カロリーは同じになるようにした。それぞれの朝食の総カロリーとPFC比 (蛋白質・脂質・糖質の重量比) を表2に示す。各実験の前日夜9時より絶食とし, 朝9時に肘静脈より採血した。その後, 上記のいずれかの朝食を約20分かけて摂取し, 摂取終了30分, 60分, 120分後に肘静脈より採血した。なお, グルカゴン測定にはEDTA-

2Naとアプロチニン入り採血管 (ニプロ, ネオチューブ) を, それ以外の項目の測定にはEDTA-2Na入り採血管 (テルモ, ベノジェットII真空採血管) を使用した。前日夜より実験終了までの水, お茶などカロリーを含まない水分摂取は自由とした。実験開始後から終了までの間, 運動は控えることとした。

表2. 3種類の食事の比較

食事名	総カロリー (Kcal)	PFC比
高炭水化物食 (C食)	490	9:5:86
高脂質食 (F食)	485	22:55:23
高蛋白食 (P食)	489	50:29:21
PFC比: タンパク質, 脂質, 炭水化物の重量比		

3. 血液の測定方法

採血した血液を3000回転で15分間遠心分離して得られた血漿を、複数のチューブに分注し-20℃で保存した。ブドウ糖および中性脂肪は、富士ドライケム臨床化学分析装置(FDC3500)および富士ドライケムスライド(GLU-PIII, TG-PIII)を使用して測定した。インスリン、グルカゴンの測定は、ビー・エム・エル㈱に依頼した。GIP (total)およびGLP-1 (inactive form)は、IBL社のELISAキット (Human GIP, Total Assay Kit, #27203およびGLP-1 (9-36/37) Assay Kit, #27788)で測定した。

4. 統計処理

血中濃度の測定結果について、3種類の献立間での有意差を、一元配置分散分析を用いて検討した。次に、各ホルモンの血中濃度について、食前値に対する食後の増加率を計算し、インスリンとグルカゴンの比較、およびGIPとGLP-1の比較を行った。これらの比較についてはStudent t-testを用いて有意差を検討した。統計解析にはエクセル統計(Ver 7.0) (株式会社エスミ)を使用し、 $p < 0.05$ を有意差有りとした。血中濃度の測定結果およびホルモンの増加率については平均値±標準誤差で示した。

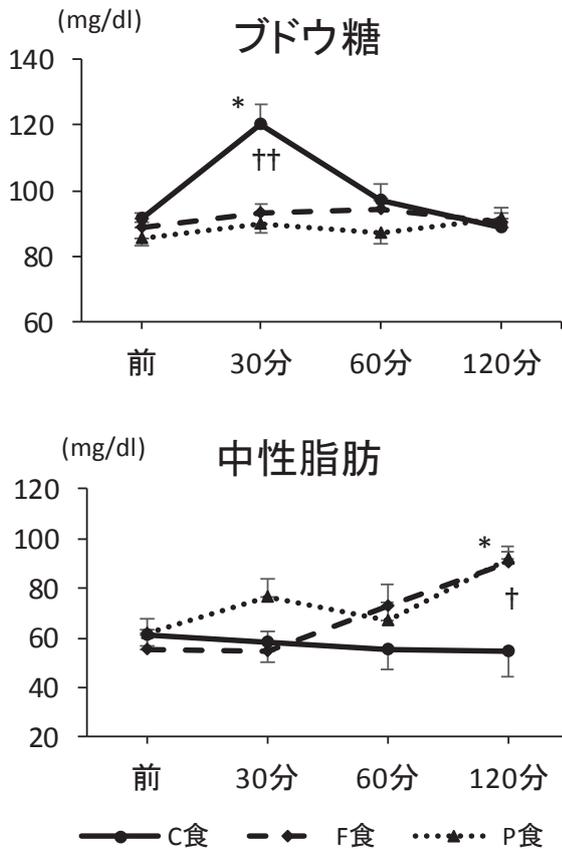


図2. 各実験食接種前後のブドウ糖と中性脂肪の血中濃度。

C食:高炭水化物食, F食:高脂質食, P食:高蛋白質食. n = 6. * $p < 0.05$, C食 vs. F食. † $p < 0.01$, † $p < 0.05$, C食 vs. P食. ‡ $p < 0.01$, ‡ $p < 0.05$, F食 vs. P食.

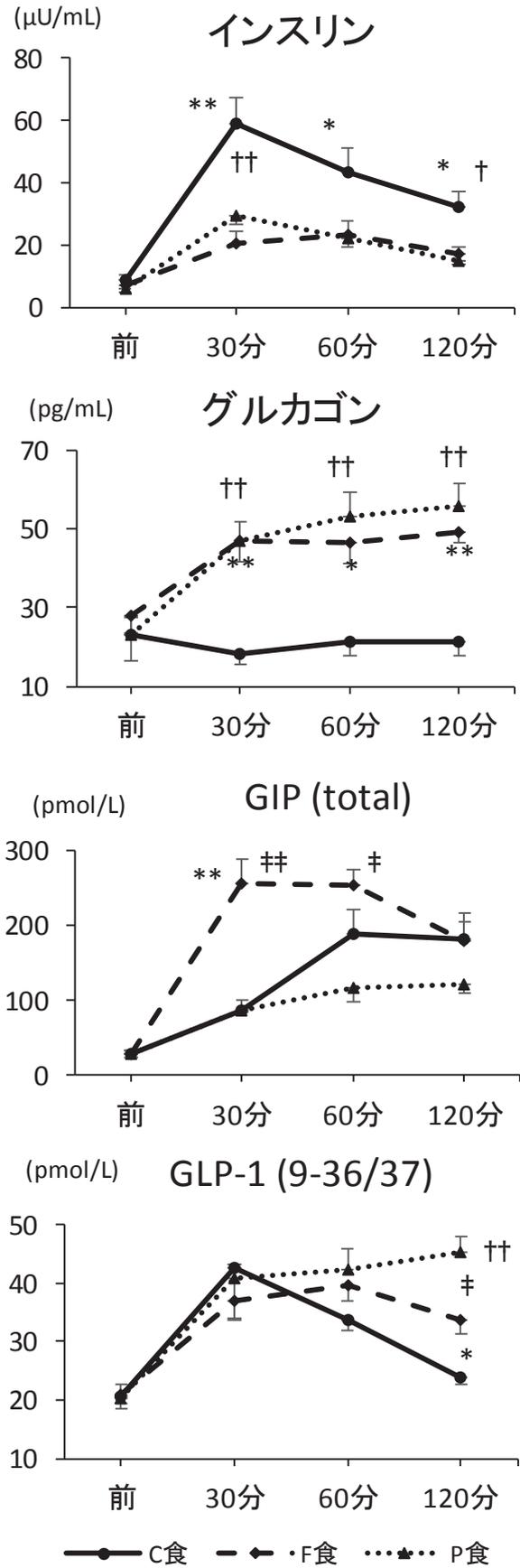


図3. 各実験食接種前後ホルモンの血中濃度。

C食:高炭水化物食, F食:高脂質食, P食:高蛋白質食. n = 6. ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$, C食 vs. F食. †† $p < 0.01$, † $p < 0.05$, C食 vs. P食. ‡‡ $p < 0.01$, ‡ $p < 0.05$, F食 vs. P食. GIP: Glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GLP-1: glucagon like peptide-1.

結果

1. 朝食摂取前後のブドウ糖および中性脂肪の血中濃度(図2)

ブドウ糖の血中濃度は、C食摂取30分後には増加したが、60分、120分後には食前値まで低下した。F食およびP食摂取後は、ほとんど変化しなかった。摂取30分後において、C食のブドウ糖の血中濃度は、F食およびP食に比べて有意に高値を示した。中性脂肪の血中濃度は、C食摂取後には変化はなかったが、F食およびP食摂取後では増加した。摂取120分後において、F食およびP食の中性脂肪の血中濃度は、C食に比べて有意に高値を示した。

2. 朝食摂取前後のホルモンの血中濃度(図3)

インスリンの血中濃度は、すべての実験食摂取後に

増加し、摂取30分～60分後に最高値を示した。C食摂取後のインスリン血中濃度は、F食に比べて、30分、60分、120分後において、P食に比べて、30分、120分後において、有意に高値を示した。グルカゴンの血中濃度は、C食摂取後には食前値と比べて変化はなかったが、F食およびP食摂取後のグルカゴン濃度は、30分、60分、120分後において、食前値の2倍程度の増加を示し、C食摂取後と比べて有意に高値を示した。GIPの血中濃度は、すべての実験食摂取後に増加し、F食摂取30分後に最高値を示し、C食およびP食摂取60分～120分後に最高値を示した。F食摂取後のGIP血中濃度は、30分後ではC食およびP食に比べて有意に高値を示し、60分後ではP食に比べて有意に高値を示した。GLP-1の血中濃度は、すべての実験食摂取30分後に増加したが、C食およびF食では、その後徐々に低下し、P食では、30分後の濃度を維持した。120分後は、P食後>F食後>C食後の順に低くなり、それぞれの値の間に有意差を認めた。

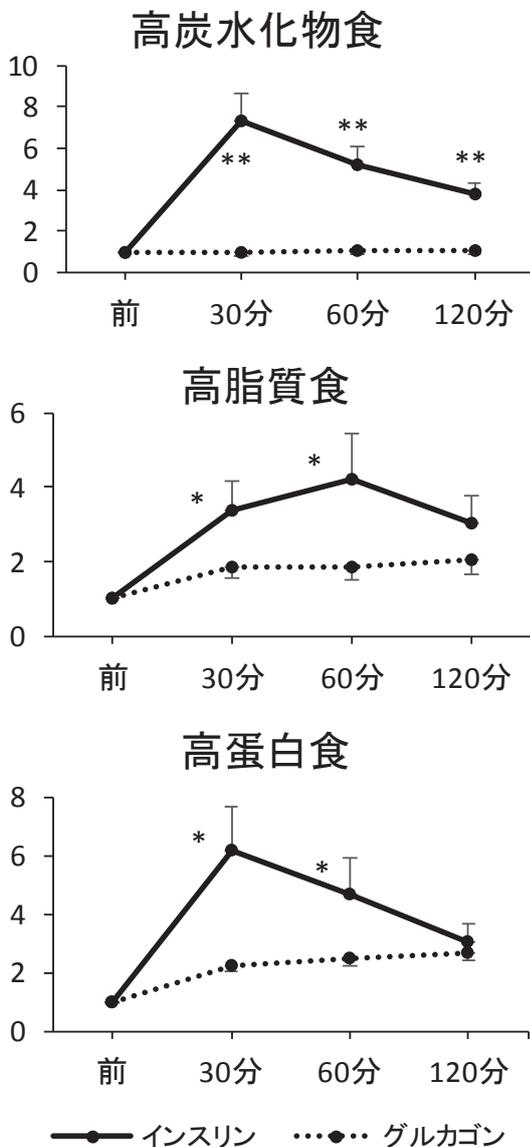


図4. 各実験食摂取後の血中濃度の増加率。インスリンとグルカゴンの比較。

n = 6. **p < 0.01, *p < 0.05 インスリン vs. グルカゴン。

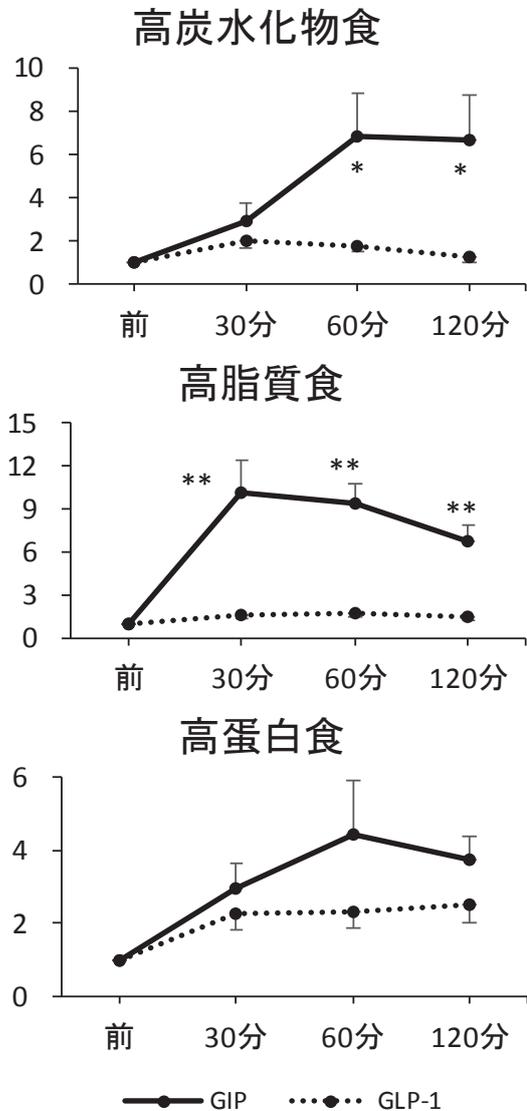


図5. 各実験食摂取後の血中濃度の増加率。Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)とglucagon like peptide-1 (GLP-1)の比較。

n = 6. **p < 0.01, *p < 0.05 GIP vs. GLP-1。

3. インスリンとグルカゴンの血中濃度の増加率の比較

3種類の朝食摂取前のインスリンおよびグルカゴンの血中濃度を1.0とした時の摂取後の血中濃度の増加率を計算し、**図4**に示した。インスリン血中濃度の増加率は、C食摂取30分、60分、120分後、F食摂取30分、60分後、P食摂取30分、60分後において、グルカゴンに比べ有意に高値を示した。

4. GIP、GLP-1の血中濃度の増加率の比較

3種類の朝食摂取前のGIPおよびGLP-1の血中濃度を1.0とした時の摂取後の血中濃度の増加率を計算し、**図5**に示した。GIP血中濃度の増加率は、C食摂取60分、120分後、F食摂取30分、60分、120分後において、GLP-1に比べ有意に高値を示した。P食摂取後はGIP血中濃度の増加率はGLP-1より高い傾向にあったが有意差は認めなかった。

考 察

グルカゴンの主な作用は、絶食時に低血糖を防ぎ、血糖を維持する事である(**図6**)。絶食状態が続く、血糖値が低下すると、まず肝臓に蓄積されているグリコーゲンが分解されブドウ糖として血中に放出される。この時、グリコーゲンを分解するグリコーゲンホスホリラーゼ(PYGM)とグルコース-6-リン酸をブドウ糖へ変換するグルコース-6-ホスファターゼ(G6Pase)がグルカ

ゴンにより活性化される^{7,8)}。しかし、蓄積されたグリコーゲンは半日から1日で枯渇してしまう。そこで、肝臓では糖新生によってブドウ糖を生成し血糖値を維持しようとする。この時、糖新生に働くホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ(PEPCK)とフルクトース-1,6-ビスホスファターゼ(FBPase1)がグルカゴンにより活性化される⁹⁾。糖新生は、糖質以外の栄養素からブドウ糖を産生する経路であり、まず脂肪細胞に蓄積されている中性脂肪が使われる。グルカゴンにより、脂肪細胞内のホルモン感受性リパーゼ(HSL)が活性化されると、中性脂肪はグリセロールと遊離脂肪酸に分解され肝臓に運ばれる¹⁰⁾。肝臓に運ばれたグリセロールは糖新生の基質(材料)として使われ、遊離脂肪酸はβ酸化によりケトン体となり血中に放出され、様々な組織においてエネルギー源として利用される。この時、肝臓でのケトン体合成経路に作用するHMG-CoAリアーゼがグルカゴンにより活性化される¹¹⁾。絶食状態ではケトン体はブドウ糖に代わる重要なエネルギー源であり、特に神経細胞では、ブドウ糖がエネルギーとして利用できない場合の唯一のエネルギー源となる。さらに、絶食状態が続くと筋肉の蛋白質が分解されアミノ酸となって血中を運ばれ肝臓に移動する。アミノ酸骨格を糖新生の基質として利用するためには、アミノ基を取り外し、窒素を処理する必要がある。肝臓でこの働きをするのが尿素回路である。尿素回路で働くカルバミルリン酸合成酵素(CPS1)とグルタミナーゼ(GLS2)がグルカゴンにより活性化される^{11,12)}。このように身体は絶食状態において種々の方法で血糖値を維持しよう

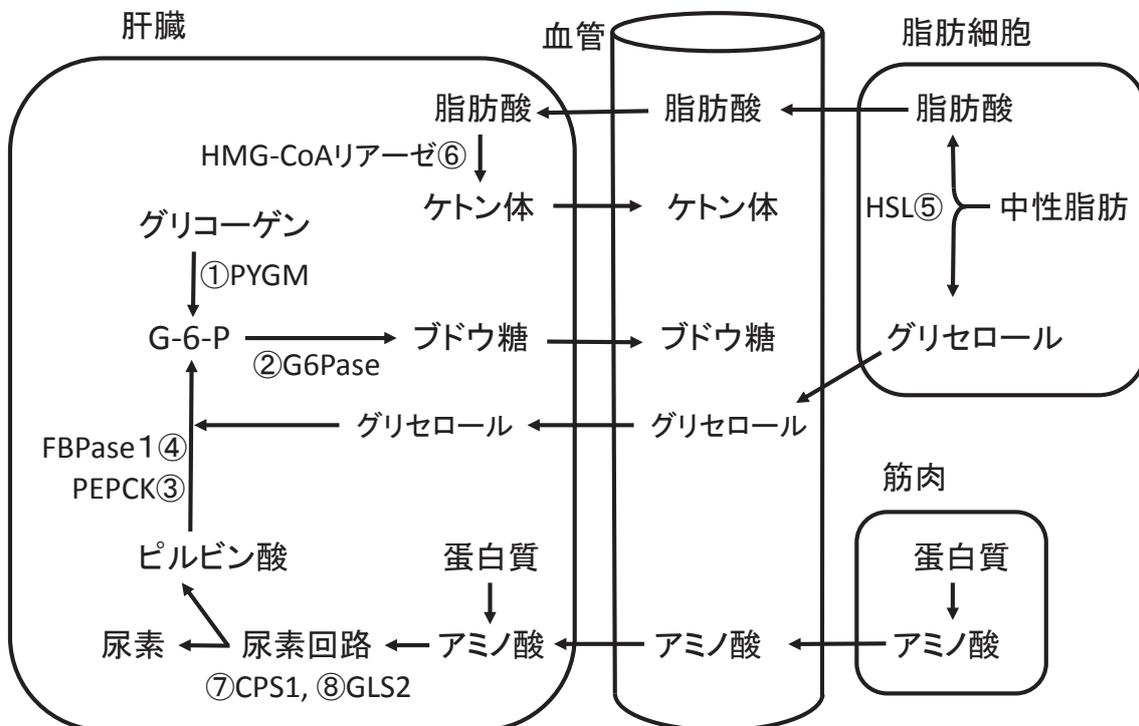


図6. 絶食時の栄養代謝。

①～⑧はグルカゴンによって活性化される酵素。①PYGM:グリコーゲンホスホリラーゼ、②G6Pase:グルコース-6-ホスファターゼ、③PEPCK:ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ、④FBPase 1:フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ、⑤HSL:ホルモン感受性リパーゼ、⑥HMG-CoAリアーゼ、⑦CPS1:カルバミルリン酸合成酵素、⑧GLS2:グルタミナーゼ、G-6-P:グルコース-6-リン酸。

とするが、その多くの反応にグルカゴンが関与している。

今回の研究では、三大栄養素をそれぞれ多く含む3種類の朝食を摂取した際のグルカゴンの反応を検討した。C食摂取後には血中インスリンは高値を示したが、グルカゴンはほとんど変化しなかった。ブドウ糖は、低血糖状態では α 細胞に対しグルカゴン分泌を刺激する一方で、高血糖状態ではグルカゴン分泌を抑制すると

言われている。その理由として、 α 細胞のKATPチャネルは、 β 細胞とは異なり、低血糖状態でのみ刺激されるためと説明されている^{13,14)}(図7)。 α 細胞は、ブドウ糖以外の様々な因子によっても刺激および抑制を受けている。C食摂取により β 細胞から分泌が増加したインスリンは、 α 細胞に働きグルカゴン分泌を抑制する¹⁵⁾。糖質が腸管内に入ると、腸管上皮のK細胞から分泌されるGIPは低血糖または正常血糖時はグルカゴン分泌を促し、高血糖時はグルカゴン分泌を抑制する¹⁶⁾。また、

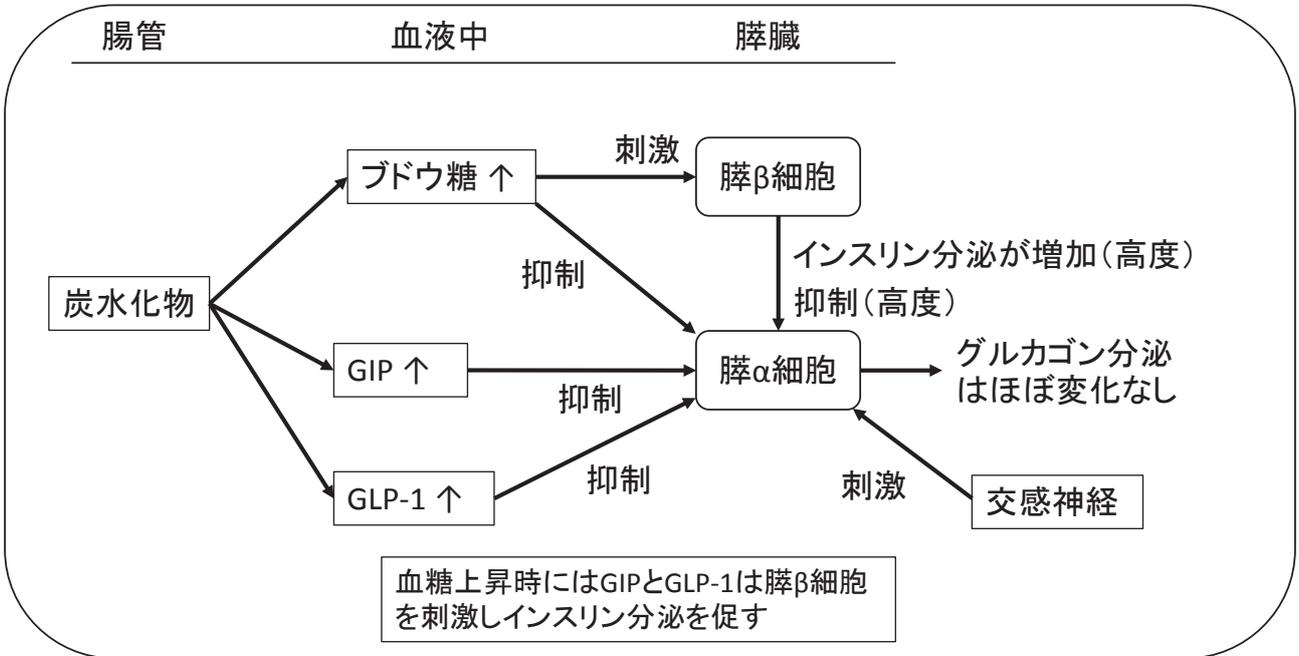


図7. 炭水化物摂取後の栄養代謝

GIP: glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GLP-1: glucagon like peptide-1.

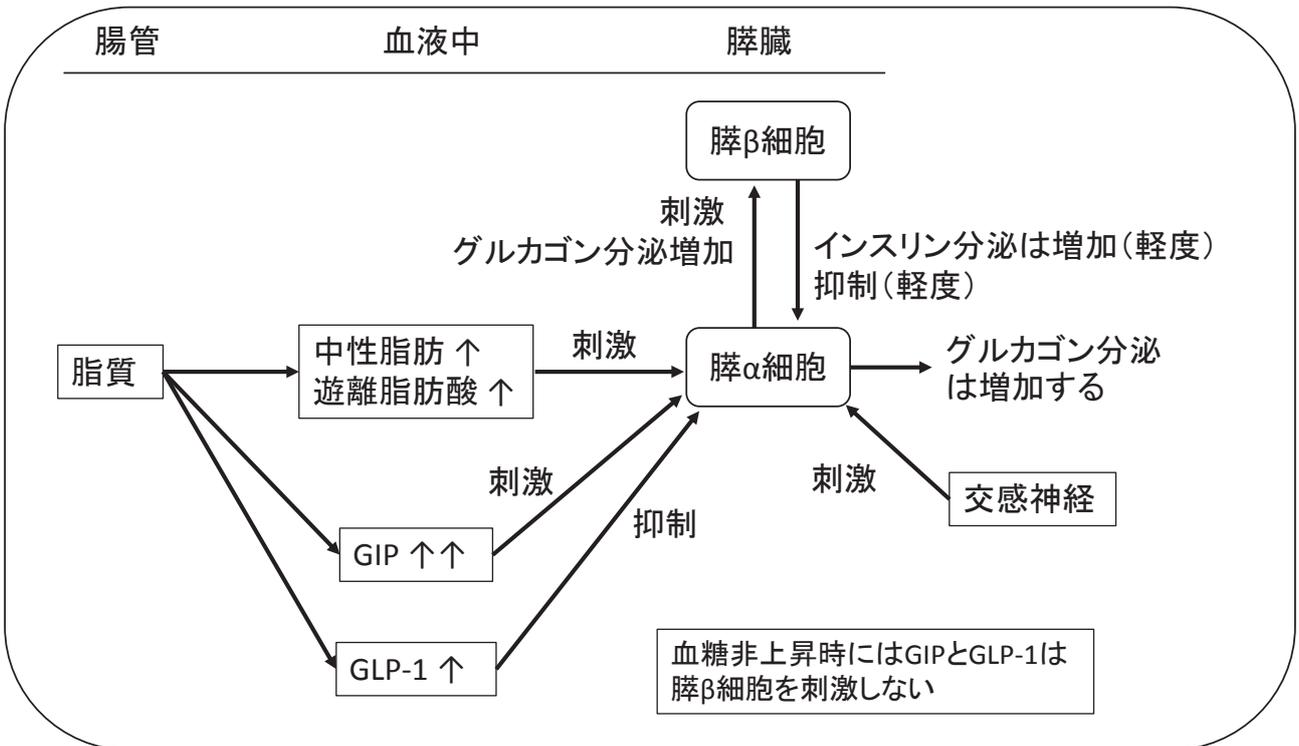


図8. 脂質摂取後の栄養代謝

GIP: glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GLP-1: glucagon like peptide-1.

腸管上皮のL細胞から分泌されるGLP-1はグルカゴン分泌を抑制する¹⁷⁾。そしてGIPとGLP-1はともに β 細胞に働きインスリンの分泌を増幅する作用も有しており¹⁸⁾、その結果、増加したインスリンによるグルカゴン抑制効果が強まる。上記以外にも δ 細胞から分泌されるソマトスタチン、 β 細胞から分泌されるGABA、亜鉛イオンも α 細胞に対してグルカゴン分泌を抑制している^{19,20)}。一方、上記以外に α 細胞は交感神経の支配も受けている²¹⁾。食事中および食後にかけて交感神経の働きが亢進することが報告されており、亢進した交感神経によりグルカゴン分泌が刺激される²²⁾。今回のC食摂取時には、これらの抑制作用と刺激作用が拮抗していたため、グルカゴン分泌がほとんど変化しなかったと考えられる。

F食およびP食摂取後のインスリン濃度はC食摂取後に比べて著しく低いが、食前に比べると増加している。ここで、各実験食摂取後の、インスリン、グルカゴンの濃度を比較するために、食前値を1.0とした時の、食後の血中濃度の増加率を図4に示した。F食およびP食摂取においてグルカゴン濃度の増加率は、食前値の2倍程度なのに対し、インスリン濃度は4から6倍程度と、インスリンがグルカゴンに比べて有意に増加している。またインスリンとグルカゴンの血中濃度の変化のパターンを比べると、インスリンは30分～60分後にピークが来て、その後低下するのにに対し、グルカゴンは30分後で食前値の2倍程度になったのち、60分、120分後において、同程度の血中濃度を維持した。

ここで、F摂取後の栄養代謝について考えると(図8)、F食摂取後ではC食摂取後に比べてインスリン濃度が著しく低いために、インスリンによる α 細胞に対するグ

ルカゴン分泌抑制効果が低かったと思われる。さらに、遊離脂肪酸は、 α 細胞に対してグルカゴン分泌を刺激する作用を有している²³⁾。また、F食摂取後では血糖値が上昇しないため、GIPは α 細胞に対してグルカゴン刺激作用を持つようになる。これらの作用が総合されてF食摂取後にはグルカゴン分泌が増加したと考えられる。F食摂取後に消化管から吸収された脂質は、中性脂肪となり血中を移動するが、血中の中性脂肪は脂肪組織にあるリポ蛋白リパーゼ(LPL)により遊離脂肪酸とグリセロールに分解されて脂肪細胞に取り込まれる。この酵素の働きを刺激するのがインスリンであり²⁴⁾、食後急激に増加する血中脂質を処理するために、インスリンが大量に分泌されたと考えられる。インスリンは同時にブドウ糖を全身の細胞内に取り込む作用を有しているため、インスリン分泌が急激に増加すると血糖値は低下傾向になる。そこで身体は低血糖を防ぐために、グルカゴンの分泌を増やし、糖新生により産生されたブドウ糖を肝臓より血中に放出していると考えられる。このときには低下傾向の血糖値を正常に戻すだけなので、グルカゴンは大量に必要となるわけではなく、食前値の2倍程度の血中濃度を維持しているものと考えられる。

P食摂取後にも、グルカゴン分泌は食前値に比べて増加した(図9)。F食摂取後と同様に、P食摂取後は血糖値の増加を認めなかったため、インスリン分泌がC食摂取後に比べて著しく低く、インスリンによる α 細胞抑制効果が低かったと考えられる。さらに蛋白質が分解されて生じたアミノ酸、特にアルギニンは直接 α 細胞に働き、グルカゴン分泌を促す作用がある^{25,26)}。さらにGIP、GLP-1の作用も加わり、結果的にグルカゴン分

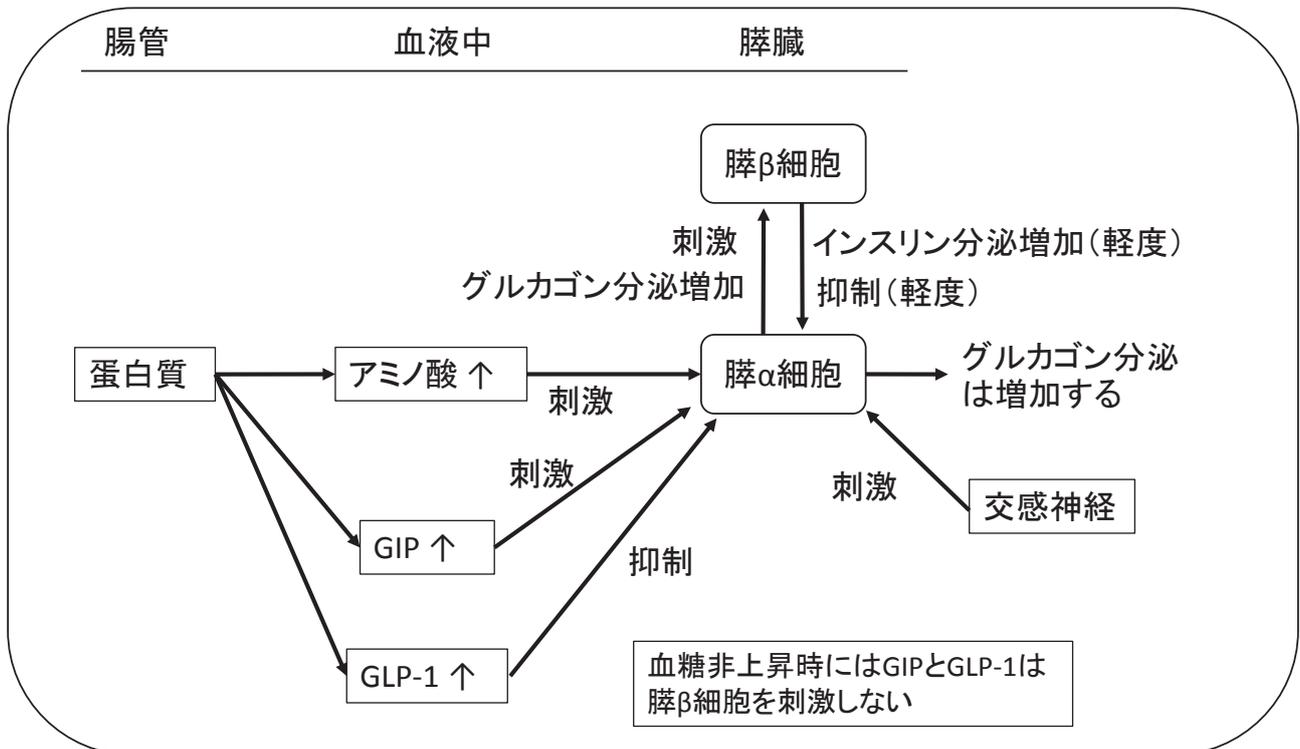


図9. 蛋白質摂取後の栄養代謝

GIP: glucose-dependent insulintropic polypeptide, GLP-1: glucagon like peptide-1.

泌は食前値に比べて2倍程度の増加となったと考えられる。P食摂取後、蛋白質は消化管でアミノ酸に分解されて血中に入るが、血中に入ったアミノ酸は、インスリンによって筋肉細胞に取り込まれ、蛋白質に再合成されて貯蓄される。食後急激に増加した血中アミノ酸を筋肉に取り込むため、インスリン分泌を増加させていると推測されるが、増加したインスリンによって低下傾向となった血糖値を正常に維持する必要がある。そこで、グルカゴン分泌を増加させ、血中に増加したアミノ酸を基質として糖新生を行っていると考えられる。P食摂取後においても、F食摂取後と同様、低下傾向の血糖値を正常に維持するために、グルカゴン分泌は食前値の2倍程度の増加となったと考えられる。

GIPとGLP-1は、ともに消化管上皮細胞から分泌され、 β 細胞に働きインスリンの分泌を増幅させるホルモンで、インクレチンともよばれている²⁷⁾。消化管内に流入した糖質、脂質、蛋白質を感知して分泌されるが、今回の実験でも、3種類のいずれの栄養素を摂取した場合も血中濃度の増加を認めた。インクレチンはインスリン分泌を増幅するホルモンとして発見されたが、膵臓に対する作用以外にも様々な作用を有している。GIPはインスリンと同様、脂肪細胞に存在するLPLを刺激し、血中の脂肪を分解して脂肪組織に取り込む働きがある²⁸⁾。GLP-1は中枢神経に働き食欲を低下させたり、胃の蠕動運動を抑制し、胃内容物の小腸への移動を遅らせたりする作用がある^{29,30)}。今回の実験結果を見ると、GIPは食事摂取後には食前値に比べて4倍から10倍程度の増加を認めている(図8)。特に、F食摂取30分後には空腹時の10倍程度まで上昇した後に低下しているが、これは急激に増加する血中脂質に対処するためだと考えられ、インスリンとGIPがともに血中脂質を脂肪細胞内に移動させる働きがあることから、両者の分泌パターンは類似したものとなったと考えられる。一方、GLP-1は食前値に比べて1.5倍程度しか分泌が増加しなかった。GLP-1はグルカゴンと共通の前駆物質から生じるホルモンであることから、グルカゴンに類似した分泌パターンとなったと考えられる。

インスリンは血糖を低下、グルカゴンは血糖を上昇させるホルモンと一般的に認識されているが、摂取した3大栄養素を必要な場所に適切に配置するために、両者が協調して働いている事が確認できた。糖尿病や肥満など栄養バランスに異常を認める疾患において、インスリンだけでなく、グルカゴンにも異常が認められることから、インスリンに加えてグルカゴンを測定することにより、病態をより詳しく把握でき、詳細な治療方針を立てることが出来るものと思われる。

まとめ

グルカゴンは膵 α 細胞から分泌され血糖上昇作用をもつホルモンとして知られている。糖尿病は、インスリンの分泌および作用不足によって発症すると考えられてきたが、グルカゴンの異常も糖尿病の発症に関わっ

ており、グルカゴンの重要性が見直されている。そこで今回、健常人に対して、3大栄養素に対するグルカゴンの反応を検討するために、20歳代の男女6名に、高炭水化物食(C食)・高脂質食(F食)・高蛋白食(P食)の3種類の朝食を摂取してもらい、摂取前および摂取後30分・60分・120分に採血した。

血糖値は、C食摂取30分後に増加したが、F食・P食摂取後は変化しなかった。中性脂肪は、C食摂取後では変化しなかったが、F食・P食摂取後は増加した。インスリンは、食前値に比べてC食摂取後は10倍以上に増加し、P食・F食摂取後では4~6倍程度に増加し、いずれも摂取後30分~60分で最高値を示した。グルカゴンは、C食摂取後では変化を認めなかったが、P食・F食摂取後は食前値に比べて2倍程度の血中濃度を30分~120分にかけて維持した。GIPは、いずれの食事においても食前値に比べ4倍~10倍に増加し、特に、F食では分泌ピークは30分後であった。GLP-1は、いずれの食事においても食前値に比べて1.5倍程度の増加であった。

以上の結果より、食後急激に血中に増える栄養素に対処するために、インスリンは、食後急激に増加し一定時間後低下するのに対し、グルカゴンは、F食・P食摂取後の血糖低下を防ぐために、食前値の2倍程度の血中濃度を維持したと考えられる。GIPは、摂取した脂質を血中から脂肪細胞に取り込む働きがあることから、インスリンと類似した血中濃度の変化を示し、GLP-1は、グルカゴンと共通の前駆物質から生成されるため、グルカゴンと類似した血中濃度の変化を示したと考えられる。摂取した3大栄養素を必要な場所に適切に配置するために、インスリン、グルカゴンが協調して働いていることが確認できた。糖尿病や肥満など栄養バランスに異常を認める疾患において、インスリンに加えてグルカゴンを測定することにより、病態をより詳しく把握でき、詳細な治療方針を立てることが出来るものと思われる。

文 献

- 1) Lafferty, R.A. (2021) Proglucagon-derived peptides as therapeutics. *Frontiers in Endocrinology* (Lausanne). 12: 689678
- 2) Baldissera, F.G., Holst, J.J., Knuhtsen, S., Hilsted, L., and Nielsen, O.V. (1988) Oxyntomodulin (glicentin-(33-69)): pharmacokinetics, binding to liver cell membranes, effects on isolated perfused pig pancreas, and secretion from isolated perfused lower small intestine of pigs. *Regulatory Peptides*. 21: 151-66
- 3) Kawamori D. (2020) Beginning of a new era in glucagon research: Breakthrough by the new glucagon assay. *Journal of Diabetes Investigation*. 11: 1123-1125
- 4) Hædersdal, S., Lund, A., Knop, F.K., and Vilsbøll, T. (2108) The role of glucagon in the pathophysiology and treatment of type 2 diabetes. *Mayo Clinic Proceedings*. 93: 217-239
- 5) Kawamori, D. (2017) Exploring the molecular mechanisms underlying α - and β -cell dysfunction in

- diabetes. *Diabetology International*. 8: 248-256
- 6) Ray, A. (2023) Retatrutide: a triple incretin receptor agonist for obesity management. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 32: 1003-1008
 - 7) 石崎泰樹・丸山敬(2018)グリコーゲン代謝. イラストレイテッド生化学[原書7版]pp.163-178, 丸善出版, 東京
 - 8) Ichai, C., Guignot, L., El-Mir, M.Y., Nogueira, V., Guigas, B., Chauvin, C., Leverve, X.M. (2001) Glucose 6-phosphate hydrolysis is activated by glucagon in a low temperature-sensitive manner. *Journal of Biological Chemistry*. 276: 28126-28133
 - 9) 石崎泰樹・丸山敬(2018)糖新生. イラストレイテッド生化学[原書7版]pp.151-161, 丸善出版, 東京
 - 10) Althaher, A.R. (2022) An overview of hormone-sensitive lipase (HSL). *The Scientific World Journal*. 2022: 1964684
 - 11) 北村忠弘. (2019)グルカゴン研究における最近の進歩. *日本内科学会雑誌*108:2177-2185
 - 12) Miller, R.A., Shi, Y., Lu, W., Pirman, D.A., Jatkar, A., Blatnik, M. Birnbaum, M.J. (2018) Targeting hepatic glutaminase activity to ameliorate hyperglycemia. *Nature Medicine* 24: 518-524
 - 13) Gromada, J., Franklin, I. and Wollheim, C.B. (2007) Alpha-cells of the endocrine pancreas: 35 years of research but the enigma remains. *Endocrine Reviews*. 28: 84-116
 - 14) Quesada, I., Tudurí, E., Ripoll, C. and Nadal, A. (2008) Physiology of the pancreatic alpha-cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes. *Journal of Endocrinology*. 199: 5-19
 - 15) Franklin, I., Gromada, J., Gjinovci, A., Theander, S. and Wollheim, C.B. (2005) Beta-cell secretory products activate alpha-cell ATP-dependent potassium channels to inhibit glucagon release. *Diabetes*. 54: 1808-1815
 - 16) Christensen, M., Vedtofte, L., Holst, J.J., Vilsbøll, T. and Knop, F.K. (2011) Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: a bifunctional glucose-dependent regulator of glucagon and insulin secretion in humans. *Diabetes*. 60: 3103-3109
 - 17) Hare, K.J., Vilsbøll, T., Asmar, M., Deacon, C.F., Knop, F.K. and Holst, J.J. (2010) The glucagonostatic and insulinotropic effects of glucagon-like peptide 1 contribute equally to its glucose-lowering action. *Diabetes*. 59: 1765-1770
 - 18) Seino, Y., Fukushima, M. and Yabe, D. (2010) GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *Journal of Diabetes Investigation*. 1(1-2): 8-23
 - 19) Wendt, A., Birnir, B., Buschard, K., Gromada, J., Salehi, A., Sewing, S. Braun, M. (2004) Glucose inhibition of glucagon secretion from rat alpha-cells is mediated by GABA released from neighboring beta-cells. *Diabetes*. 53: 1038-1045
 - 20) Egefjord, L., Petersen, A.B. and Rungby, J. (2010) Zinc, alpha cells and glucagon secretion. *Current Diabetes Reviews* 6: 52-57
 - 21) Faber, C.L., Deem, J.D., Campos, C.A., Taborsky, G.J. and Jr, Morton, G.J. (2020) CNS control of the endocrine pancreas. *Diabetologia*. 63: 2086-2094
 - 22) van Baak, M.A. (2008) Meal-induced activation of the sympathetic nervous system and its cardiovascular and thermogenic effects in man. *Physiology & Behavior*. 94: 178-186
 - 23) Hong, J., Abudula, R., Chen, J., Jeppesen, P.B., Dyrskog, S.E., Xiao, J. Hermansen, K. (2005) The short-term effect of fatty acids on glucagon secretion is influenced by their chain length, spatial configuration, and degree of unsaturation: studies in vitro. *Metabolism*. 54: 1329-1336
 - 24) Albalat, A., Saera-Vila, A., Capilla, E., Gutiérrez, J., Pérez-Sánchez, J. and Navarro, I. (2007) Insulin regulation of lipoprotein lipase (LPL) activity and expression in gilthead sea bream (*Sparus aurata*). *Comparative Biochemistry and Physiology - B Biochemistry and Molecular Biology* 148: 151-159
 - 25) Assan, R., Rosselin, G. and Dolais, J. (1967) The effects of perfusion and amino acid ingestion in glucagonemia. *Journées Annuelles de Diabetologie de l'Hotel-Dieu* 7: 25-41
 - 26) Ohneda, A., Parada, E., Eisentraut, A.M. and Unger, R.H. (1968) Characterization of response of circulating glucagon to intraduodenal and intravenous administration of amino acids. *The Journal of Clinical Investigation*. 47: 2305-2322
 - 27) Baggio, L.L. and Drucker, D.J. (2007) Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 132: 2131-2157
 - 28) Beck B. (1989) Gastric inhibitory polypeptide: a gut hormone with anabolic functions. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2: 169-174
 - 29) van Bloemendaal, L., Ten, Kulve, J.S., la Fleur, S.E., Ijzerman, R.G. and Diamant, M. (2014) Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *Journal of Endocrinology*. 221: T1-T16
 - 30) Maselli, D.B. And Camilleri, M. (2021) Effects of GLP-1 and its analogs on gastric physiology in diabetes mellitus and obesity. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1307: 171-192