

## インスリンからグルカゴンへ

生体は血糖を一定に保つ必要から、飢餓時に血糖値を上げる物質としてアドレナリン、コルチゾール、**グルカゴン**など 5 種のホルモンが存在しています(図1)。一方、「高血糖」はこれまでの史上において希な存在だったために下げる物質はインスリンのみしかありません。しかし、近年は飽食も加わり糖尿病が急増していますが、その薬としてインスリンの補給が考慮されてきました。

ところが、2011 年に糖尿病における血糖を上げているのは「**グルカゴンの過剰**」にあるという発想の転換に迫られたのです。

グルカゴンは、膵島内の  $\beta$  細胞と隣り合っている  $\alpha$  細胞から分泌されています。 $\beta$  細胞からはインスリンが分泌され、同時にグルカゴン分泌を抑制します。しかし、糖尿病で使われる量の百倍を要するために、通常では制御されません。そのため、インスリンが利かないと思いつつ糖尿病発症から十年過ぎあたりから網膜症、腎障害、がん、認知症などを発症してきてしまうのです。

糖尿病の記述は、古く紀元前15世紀のエジプト王朝時代にあり、日本では平安時代の藤原道長が喉の渇き、痩せと背中の中腫れもの、視力低下など典型的な記載があります。

1921 年 (大正 10 年)、カナダの大学において E. Banting と C. Best (写真左) が膵を摘



出した糖尿犬に、膵エキスを注射すると血糖が下がる実験が行われました。この血糖が下がる 1 時間半前に小さな血糖の山がある不思議な現象がありました。実は、これがグルカゴンによるものであったわけですが・・・。

どうして、1 世紀あまり見過ごされてきたのでしょうか？

実は、グルカゴンはインスリンの 1000 分の 1 と血中濃度が極微量のため測定が困難でした。それを、テキサス大学の Roger H Unger 教授(写真右)らは RIA 法(放射免疫測定法)で測定可能にしました。そして、今世紀に確立したマウスのノックアウト技法(遺伝子組み換え)を駆使して研究を続けます。

遂に、2011 年にマウスにおいてインスリン分泌の  $\beta$  細胞を全滅させれば当然糖尿病を誘発するはずですが、同時にグルカゴンを分泌する  $\alpha$  細胞をも傷害させると何と糖尿病は発症しないのです。このマウスにグルカゴンの  $\alpha$  細胞を蘇らせる操作をしたところ糖尿病が発症したのです(図 1)。すなわち、「**グルカゴンの働きがなければ血糖は上がらず、グルカゴンこそが重い糖尿病になる要因である**」という事を立証しました。



このグルカゴンを抑制するには、小腸にある L 細胞から分泌される **グルカゴン様ポリペプチド (GLP-1)** が感知してグルカゴン分泌を抑制するのです。

この GLP-1 は、ホルモンの一種で、腸内善玉菌による「短鎖脂肪酸」によってより活性化されます。そのため善玉菌のエサである「難消化性でんぷん(レジスタントスターチ)」が糖尿病に効果あるのです。それが「**冷やめし**」です。冷えた麺類やサンドイッチを始め、玄米・大麦、キノコ(きくらげ、椎茸)、海藻、果物(アボガド、リンゴなど)であり、発酵食品の納豆や味噌などです。

そして、腸内環境を保つために弱酸性にする梅干しを食す。さらに GLP-1 の分泌促進する不飽和脂肪酸のさば缶やえごま油などの摂取も必要です(図 2)。

今日、糖尿病薬の薬「**ジャヌビア**」は GLP-1 を増やす薬なのです。

糖尿病予防には、甘い物や肉類を控える上に、腸内細菌や腸内環境への留意が必要なのです。

参考: 植田太郎「糖尿病はグルカゴンの反乱だった」星和書院、2019