

高血糖誘発ナトリウム依存性 ATP 産生減少によるグルカゴン分泌の調節障害

Dysregulation of Glucagon Secretion by Hyperglycemia-Induced Sodium-Dependent Reduction of ATP Production.

Knudsen JG, Hamilton A, Ramracheya R, et al. Cell Metab. 2019 ; 29 : 430-42.

糖尿病は、インスリンとグルカゴンの分泌障害の併存が原因で起こる内分泌機能障害である。膵β細胞内のフマラーゼが欠損している Fh1β ノックアウト (KO) マウスは、糖尿病患者にみられる進行性高血糖症およびグルカゴン分泌調節不全を発症する。

グルカゴン分泌障害は低濃度のトルブタミドによって修正され、ナトリウム・グルコース共輸送体 (SGLT) 阻害薬であるフロリジンによって防止される。これらのデータは、高血糖症、細胞内 Na⁺ 蓄積および細胞内の酸性化とミトコンドリア代謝障害、ATP 産生の低下、およびグルカゴン分泌の調節異常とを関連づける。

フマラーゼの活性の低下を反映するタンパク質のサクシニル化は、高血糖の Fh1β KO マウスおよび膵β細胞内の KATP チャネルを特異的に KO した β-V59M マウスおよび 2 型糖尿病患者の膵島細胞で観察された。高血糖 Fh1β KO マウス由来の腎尿細管細胞および心筋細胞においてもサクシニル化が認められた。これらを合わせて鑑みると、SGLT が発現している細胞においてこの機構は拡大して反映し得ることから、一連の糖尿病合併症を説明しうる (図 1)。

■Fh1β KO マウスではグルカゴン分泌が障害されている

膵β細胞からのグルカゴン分泌は、正常血糖の Fh1β KO マウスではコントロールマウスと有意な差を認めなかったが、高血糖の Fh1β KO マウスでは著明に低値であった。膵β細胞内のグルカゴン含有量は、Fh1β KO

マウスではコントロールマウスと比較して有意に高値であった。Fh1β KO マウスでは膵β細胞内でのサクシニル化が促進されていたが、血清フマル酸はコントロールマウスと有意な差を認めなかった。コントロールマウスの膵島細胞をフマル酸ナトリウムと共培養しても、膵β細胞における Fh1 除去のグルカゴン分泌に対する効果は再現されなかった。このことから、高血糖 Fh1β KO マウスにおけるグルカゴン分泌の調節不全は、膵β細胞からのフマル酸塩の「漏出」に起因するとは考えられない。しかしながら、膜透過性フマル酸ジメチルとともに培養された膵島細胞では、グルコースはグルカゴン分泌を阻害することができなかつただけでなく、反対に刺激した。以上のことから、膵β細胞内での Fh1 の除去は膵α細胞内のフマル酸を増やし、グルカゴン分泌不全を生じさせると考えられた。

■膵α細胞内の Fh1 の除去は高血糖のグルカゴン分泌に対する効果を再現する

次に、膵α細胞特異的に Fh1 を除去したマウス (Fh1α KO マウス) を作製し、フマル酸の増減がグルカゴン分泌にどのように作用するかを調べた。Fh1α KO マウスのグルカゴン分泌はコントロールマウスと比較して有意に低下しており、膵島内のグルカゴン含有量も有意に低下していた。さらに、電子顕微鏡観察下で、Fh1α KO マウスの膵α細胞ではミトコンドリアが肥大化しており、細胞内の分泌顆粒が減少していた。