

エッセイ

インスリンの本来の機能は？

安 藤 忠 (水産総合研究セ・北海道区水研 厚岸栽培技術開発セ)
E-mail: andoh@fra.affrc.go.jp

血糖値を調整するホルモンとして、第一に上げられるのはインスリンである。これは、血糖値を上昇させるホルモンは多数ある(アドレナリン、チロキシン、グルカゴンなど)が、低下させるホルモンがインスリンのみだからである。つまり、糖尿病とは、「綱引きで、いつも一人でがんばっているキーパーソン(インスリン)が何かの理由で機能不全に陥ると対戦相手が増強したわけでもないのに負ける状態(血糖値が上昇する一方になる状態)」と言える。

インスリンの分泌を誘導するもっとも強力な物質はグルコースであり、上記のような状況からインスリンの第一の機能は、血糖値調整であると多くの研究者が考えてきた。しかし、これは本当だろうか？最近、私は18種のタンパク質構成アミノ酸のインスリン分

泌誘導作用をカレイの一種マツカワ (*Verasper moseri*) を使用して比較した(図1)¹⁾。その結果、インスリン分泌誘導効果をもっとも強いアミノ酸はアルギニンであり、アラニン、セリン、メチオニンなどがこれに続いた。興味深いのはこれら4種のアミノ酸はグルコースよりも効果が強く、少なくとも2倍以上の効果があったことである。さらにグルコースと効果の強度に有意差が認められないアミノ酸もほかに4種あり、グルコースの効果はアミノ酸に比較して決して強いものではなかった。この結果は何を意味するのだろうか？

魚類においてアミノ酸のインスリン分泌誘導効果が強いことは1970年代から知られてきた²⁾。したがって、多くの研究者が「たぶん、アミノ酸の効果はグルコースよりも強い」と考えてきたが、実用的な魚類インスリンの測

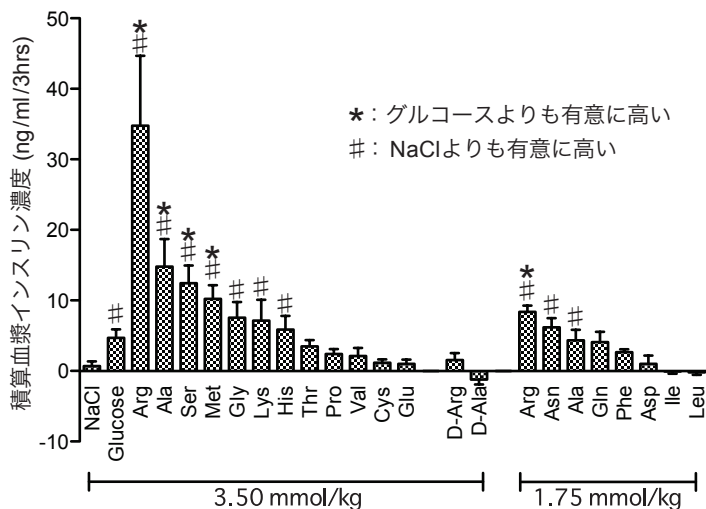


図1 マツカワにおけるアミノ酸のインスリン分泌誘導効果
アルギニンの効果をもっとも高く、アラニン、セリン、メチオニンがこれに続く

定法が限定的だったため、グルコースと多くのアミノ酸を比較した例がなかった。私はマツカワインスリンの測定法^{1,3)}を新たに組み上げこの実験に応用したのである。

実は、哺乳類においてもアミノ酸のインスリン分泌誘導効果は強い。ヒトにおいては、アルギニンやロイシンなどであり⁴⁾、その効果は、グルコースに近い。

魚類は脊椎動物の中での起源が古く形態的にも生理的にも原始的な特徴を多く残している。アミノ酸の強いインスリン分泌誘導効果は魚類と哺乳類で共通し、グルコースの効果が弱いことは共通しない。すなわち、グルコースのインスリン分泌誘導効果は進化の歴史上では、「派生的」と考えられる。そして、魚類でも哺乳類と同様にインスリンがアミノ酸の同化を促すことも確認されてきた^{1,5)}。つまり、魚類においてアミノ酸はインスリン分泌を誘導し、インスリンはアミノ酸を同化するという、分泌誘導と作用の関係が成り立っている。しかし、グルコースにこの図式は成り立たずにくい。

以上のことから推定されることは、「血糖値調整ホルモンとしてのインスリン」の歴史は魚類と哺乳類が分化した後であり、「アミノ酸の同化調節がインスリンの基本的機能」ということである。もしも本稿の仮説が正しければ、インスリンの「血糖値調整の第一のホルモン」の座は決して古くはなく、インスリンとグルコースの関係は思いのほか脆いことが予想される。つまり、進化の歴史から考えると糖尿病とはちょっとしたことでも起こりうる「当然の結果」なのかもしれない。

糖尿病(II型、注1)治療のための研究として、多くの研究者がその主症状であるインスリン分泌不全とインスリン作用不全(インスリン抵抗性と呼ばれる)のメカニズムの解明により糖尿病を改善する方法を探索してきた。本当にアミノ酸同化がインスリンの元々の機能ならば、特に、インスリン分泌不全のメカニズムを解明するためには「本来の分泌機構を知ること」が重要であり、アミノ酸とイン

スリンの関係をもっと調べることが必要である。中でも、膵臓中のインスリン分泌細胞(β 細胞)がアミノ酸を感知してインスリン分泌がおこる機構はよくわかっていない。グルコースの場合、 β 細胞膜上のグルコーストランスポーター-2による細胞内への輸送、ミトコンドリア内での代謝、ATP産生、チャネルの活性化、 Ca^{2+} 流入、膜の脱分極、インスリン放出、といった一連の流れが解明されている⁶⁾(注2)。アミノ酸の場合は、燃料基質になりやすいもの、すなわちミトコンドリアで代謝されATPを産生しやすいアミノ酸のインスリン分泌誘導作用が高い傾向がありそうだが⁴⁾、これに当てはまらないアミノ酸もある上に、種ごとにインスリン分泌誘導効果が強いアミノ酸は異なる⁷⁾。また、代謝されないアミノ酸誘導体(22-amino-bicyclo [2,2,1] heptane-2-carboxylic acid)もインスリン分泌を誘導する⁸⁾。ただ、アルギニンについては、 β 細胞膜上のアミノ酸トランスポーターによる β 細胞内への輸送、その強い正の荷電性による膜の脱分極、インスリン放出といったことが哺乳類で提唱されている⁹⁾。

では、両生類や爬虫類におけるアミノ酸のインスリン誘導効果はどうだろうか?この点は、本稿の仮説を立証する上で重要なポイントであるが、両生類や爬虫類のインスリンを測定できる方法がほとんどないことが大きな障害となっている。まずは、いろいろな脊椎動物においてインスリン測定法を作製した上で、各物質のインスリン分泌効果を確認することが重要である。

ところで、インスリンファミリーの各分子の機能をみると実に多様であることに気づく。血糖値調整以外に、脊椎動物の中では、成長・細胞分裂(IGF-I)、骨盤弛緩(リラキシン)、精巣のLeydig細胞の分化(insulin-like factor 3)などであり、機能間の関連性が低い。この状況を素直に取るならば、生体分子と機能の関係は、「偶然に」関連づけられるものであり、生体にとって重要な機能に進化できればさらに共進化が進んで生体分子は残り、重

要度が低ければ淘汰される、ということが生体分子の進化的な運命と考えられる。この「偶然」を左右する上で最も重要なポイントは各分子の前適応的特徴であろう。

インスリンに限らず、いくつかのペプチドホルモンは単細胞生物の時代にすでに存在していたらしいことが考えられている¹⁰⁾。多細胞生物と単細胞生物の最大の違いは、各細胞の増殖の同調性や分業が調節されていることである。ペプチドホルモンのいくつかは細胞間情報伝達物質としての機能を担うことにより進化の歴史上で自然選択の厳しい圧力をくぐり抜けてきたと想像できる。この進化過程、すなわち、ペプチドホルモンの進化の歴史上での生き残り戦略を探る上では、インスリンが持つ特徴の中で、インスリンファミリーの広く多様な存在を説明する前適応的特徴は何なのかを解き明かすことが良いモデルになると考えられる。特に、分泌誘導物質がアミノ酸から糖に移行できた前適応的特徴は何だったのか、機能を変化させる際にインスリンはその特徴をどのように変化させることによって血糖値調整という必要不可欠な機能を持った生体分子としての地位を哺乳類などで確立したのか、などを明らかにすればペプチドホルモンの進化機構の一端が垣間見えるにちがいないと考えているがいかがだろうか？さらにうまくいけば糖尿病の起源を明らかにできるかも。

注1：ヒトの糖尿病には、I型とII型が知られ、どちらもインスリンが関係することから混同されやすいが、それぞれの発症メカニズムは不明な点が多いながら大きく異なる。I型は、糖尿病患者中の数—10%程度を占める。若年性糖尿病とも呼ばれ、発症は10~20代であることが珍しくない。急激に(数日から数ヶ月で)インスリン分泌不全が進行し、膵β細胞(インスリン分泌細胞)に特異的な壊死を伴うこともある。そのため、日常的にインスリン注射を必要とする。決して栄養過多状態が発症をひき起こしているわけではない。ウイルス病罹患・回復後に発症するケースが多く知られており何らかの免疫疾患である可能性が疑わ

れている。一方、II型は、糖尿病患者中の90%以上を占め、長期間の栄養過多状態がその主要因とされ、発症は40代以降に集中し、残念ながら「ぜいたく病」と称されることもある。もちろん、一概に患者本人の責任とは言えない。症状は、数年から10年以上かけてインスリンの血糖値降下作用の低下(インスリン作用不全)とインスリン分泌量の補償的昂進を経て、インスリン分泌不全に陥る。高血糖状態が長期に渡れば体中の毛細血管が脆くなっているため、重度の内出血や組織壊死による失明や腎臓障害を伴うことがある。I型とII型のどちらについても根本的治療法がないことも共通する。

注2：最近、このメカニズムがインスリン分泌誘導機構のメインなのかどうか議論がはじまっている¹¹⁾。

文 献

- 1) Andoh T, 2007. Amino acids are more important insulinotropins than glucose in a teleost fish, barfin flounder (*Verasper moseri*). *Gen Comp Endocrinol*, **151**, 308-317.
- 2) Navarro I, Rojas P, Capilla E, Albalat A, Castillo J, Montserrat N, Codina M, Gutiérrez J, 2002. Insights into Insulin and Glucagon Responses in Fish. *Fish Physiol Biochem*, **27**, 205-216.
- 3) Andoh T, Non-radioisotopic immunoassay, In: Reinecke M, Zaccane G, Kapoor BG (Eds), *Fish Endocrinology*, vol.1. Science Publishers, Enfield, pp. 49-86.
- 4) Fajans SS, Floyd JC Jr, Knopf RF, Conn FW. 1967. Effect of amino acids and proteins on insulin secretion in man. *Rec Prog Horm Res*, **23**, 617-662.
- 5) Plisetskaya E, Bhattacharya S, Dickhoff WW, Gorbman A. 1984. The effect of insulin on amino acid metabolism and glycogen content in isolated liver cells of juvenile coho salmon, *Oncorhynchus kisutch*. *Comp Biochem Physiol*, **78**, 773-778.
- 6) Maechler P, 2002. Mitochondria as the conductor of metabolic signals for insulin exocytosis in pancreatic beta-cells. *Cell Mol Life Sci*, **59**, 1803-1818.
- 7) Rocha DM, Faloona GR, Unger RH, 1972. Glucagon-stimulating activity of 20 amino acids in dogs. *J Clin Invest*, **51**, 2346-2351.
- 8) Sener A, Malaisse WJ, 1980. L-leucine and a nonmetabolizable analogue activate pancreatic islet glutamate dehydrogenase. *Nature*, **288**,

- 187-189.
- 9) Weinhaus AJ, Poronnik P, Tuch BE, Cook DI, 1997. Mechanisms of arginine-induced increase in cytosolic calcium concentration in the beta-cell line NIT-1. *Diabetologia*, **40**, 374-382.
- 10) Csaba G, Pallinger E, 2008. Is there a hormonal network in *Tetrahymena*? A systematic investigation of hormonal effects on the hormone content. *Cell Biochem Funct*, **26**, 303-308.
- 11) Nakagawa Y, Nagasawa M, Yamada S, Hara A, Mogami H, Nikolaev VO, Lohse MJ, Shigemura N, Ninomiya Y, Kojima I, 2009. Sweet taste receptor expressed in pancreatic beta-cells activates the calcium and cyclic AMP signaling systems and stimulates insulin secretion. *PLoS One*, **4**, e5106.