シンポジウム 内科診療における酵素の意義

特別発言 糖尿病肝のグルコキナーゼについて

東京大学医学部 吉利内科

兼 子 俊 男

SYMPOSIUM ON THE SIGNIFICANCE OF ENZYME IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

CARBOHYDRATE METABOLISM IN THE ALLOXAN DIABETIC RAT

Toshio KANEKO

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo

糖尿病肝の代謝異常は、糖利用の低下、糖放出の増大、glycogen合成能の低下、脂酸合成の低下が特徴的である。しかし肝細胞へのブドウ糖の移行にはinsulinを必要としない。したがって肝の糖利用を規定する第一の因子として、ブドウ糖の磷酸化酵素が考えられねばならない。肝ではブドウ糖の磷酸化酵素として、二つの酵素が存在し、両

者はDEAEセルローズカラムによつて分離でき(図1)、種々の点でその性質を異にする。hexokinaseはブドウ糖に対する K_m が $0.05mM$ で、ブドウ糖6磷酸による阻害をうけ、ブドウ糖に対する特異性の低いstableな酵素であり、glucokinaseはブドウ糖に対する K_m が $16mM$ で、ブドウ糖6磷酸による阻害をうけず、ブドウ糖に対する特異性の高いunstableな酵素であり、24時間透析で40%前後の活性低下をきたし、cysteinを加えるなどの処置を行なつても活性低下は防げない。またこれまで検討した結果では両酵素活性をin vitroで促進するcofactor(金属イオンを除いて)は見出せない。hexokinaseは各臓器に存在するが、glucokinaseは肝にのみ存在する。Solsらは肝実質細胞にはglucokinaseのみが存在し、肝whole homogenateで測定されるhexokinase活性は肝実質細胞以外の細胞から由来すると推論しているが、Andersonらの方法に従つて肝細胞のみを分離して検討した結果は、肝細胞には両酵素が存在することを確かめ得た。糖尿病肝ではhexokinase活性に変化はないが、glucokinase活性は著しく低下する。糖尿病肝で低下したglucokinase活性はinsulin

図1. 肝glucokinase, hexokinaseのクロマトグラム (DEAE cellulose 1×2 cm, Tris-HCl buffer pH 8.0)

図2. シロネズミ肝グリコーゲンに及ぼすグルカゴンの影響

によつて回復し、またbiguanide系抗糖尿病薬の経口投与によつてもglucokinase活性の回復傾向が認められる。このことはbiguanide系抗糖尿病薬の血糖降下機序を考える上に注目すべき所見であろう。

つぎに糖尿病肝ではヒトでもまたアロキサン糖

尿シロネズミでもglycogen貯留が認められ、これは糖尿病肝の代謝異常の一つの特徴と考えられる。24時間絶食でも糖尿病肝ではglycogen量はほとんど減少しない。insulin, adrenalin, glucagonの投与でglycogen量は変動するが、glucagon投与後減少したglycogenが元のlevelまで増加する時期(3~5時間)では、糖尿病肝切片の ^{14}C -glucoseのglycogenへのとりこみは正常に近くなる。この際glucokinase, glycogen合成酵素の変動をみると(図2),後者がglycogen合成に一次的な関与をしているように見える。しかしglucagonはglucokinase inductionを抑制するとの成績や、肝のglycogen最大生成能($0.4 \sim 1 \mu\text{mole/g/h}$)などはhexokinaseよりglucokinaseが肝glycogen生成に、よりspecificに作用することを考えさせる。以上の成績やglucokinaseのKmから明らかのように、glucokinase活性が門脈ブドウ糖濃度によつて著しく変動しうること、またrefeedingがinsulin投与よりglucokinase inductionが速やかであることなどは、glucokinaseが単にブドウ糖の磷酸化によつて肝の糖利用を高める以外に、生体の血糖調節機序の上に、より大きい役割を果たしている可能性を示唆するものと考えられる。