

基礎
2

肝臓のグルタミナーゼ活性を標的にして、
高血糖を是正する

Targeting hepatic glutaminase activity to ameliorate hyperglycemia.
Miller RA, et al. Nat Med. 2018; 24: 518-24.

論文紹介・解説

群馬大学生体調節研究所代謝シグナル解析分野 教授

北村 忠弘

Tadahiro Kitamura

背景

絶食中はグルカゴンが肝臓における糖新生を促進し、全身の細胞にグルコースを補給している。この際の糖新生の主な基質は乳酸、グルタミン、アラニンとグリセロールであるが、昔から糖原生アミノ酸の代表格とされてきたアラニンよりもグルタミンのほうが糖新生への寄与度大きいことが明らかにされている¹⁾²⁾。そこで本論文で著者ら

は、グルカゴンがグルタミンと乳酸のどちらをより基質として糖新生しているのかを検証している。一方、グルカゴンのミトコンドリアにおける作用点としては、クエン酸回路において α -ケトグルタル酸をサクシニルCoAに変換する α -ケトグルタル酸脱水素酵素(α KGDH)とグルタミンをグルタミン酸に変換するグルタミナーゼ(GLS2)がある(図1)。本論文において著者らは後者に注目し、GLS2欠損マウスやGLS2の活性型変異を有するヒトの初代培養肝細胞

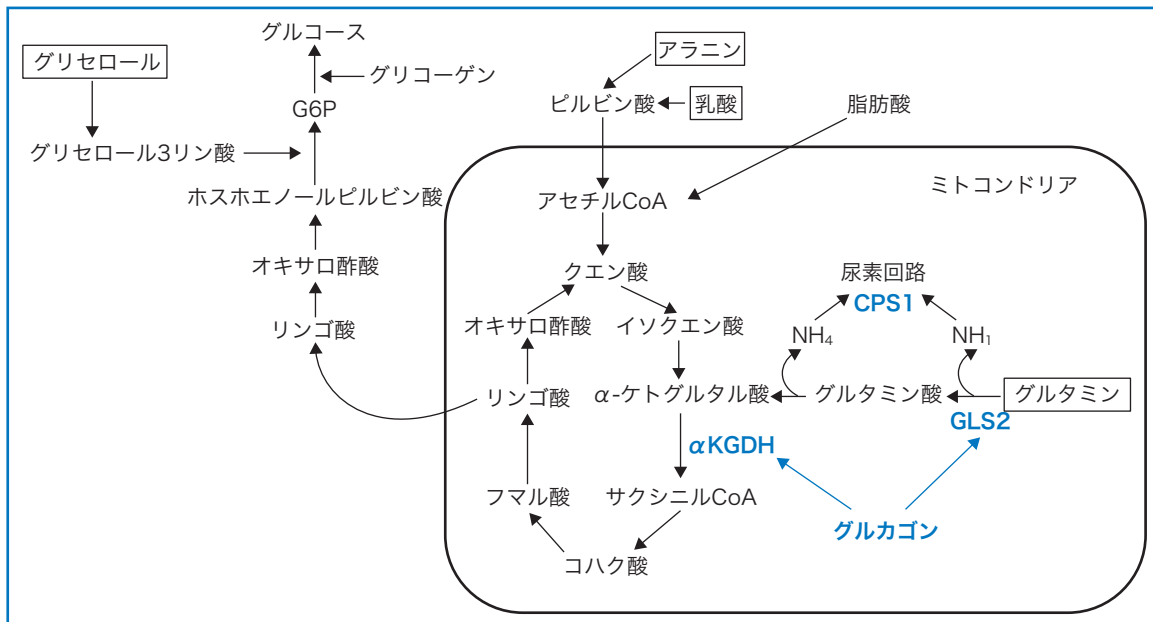


図1 ミトコンドリアにおいてグルカゴンはグルタミンからの糖新生を制御する

肝臓における糖新生の主な基質は乳酸、グルタミン、アラニン、グリセロールであるが、グルカゴンは主にグルタミンを基質に糖新生を促進する。その際のグルカゴンの作用点は、ミトコンドリアの α -ケトグルタル酸脱水素酵素(α KGDH)とグルタミナーゼ(GLS2)である。グルタミンを α -ケトグルタル酸まで変換する間に2分子のアンモニアが遊離され、尿素回路で尿素に変換される。この経路の律速酵素であるカルバモイルリン酸合成酵素(CPS1)はグルカゴンの標的遺伝子である。したがって、グルタミンからの糖新生のもう1つの目的にアンモニア処理が考えられる。グルカゴンは全身の糖代謝調節を行うとともに、アミノ酸代謝(アンモニア処理)調節にも深く関わっている。

(Miller RA et al. Nat Med. 2018; 24: 518-24.より作図)