

主論文の要旨

**K<sub>ATP</sub> channel as well as SGLT1 participates in GIP  
secretion in the diabetic state**

〔 K<sub>ATP</sub>チャネルは糖尿病状態においてSGLT1 とともに  
GIP 分泌に関係する 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻  
病態内科学講座 糖尿病・内分泌内科学分野

(指導：大磯 ユタカ 教授)

尾方 秀忠

## 【緒言】

グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (GIP) やグルカゴン様ペプチド1 (GLP1) などのインクレチンは消化管の内分泌細胞であるK細胞やL細胞からそれぞれ食事摂取により分泌され、血中のグルコース濃度依存性にインスリン分泌を増強し、食後の高血糖を抑制する。このインクレチンによるインスリン分泌増強作用は、近年世界的に行われているジペプチジルペプチダーゼ4 (DPP4) 阻害薬やGLP1受容体作動薬による糖尿病治療の基礎となっている。インクレチンは炭水化物、脂肪およびアミノ酸などの栄養素による刺激で分泌されることがわかっており、GLP1は栄養素の他にホルモンや神経による調節を受ける一方で、GIPは主に栄養素の直接的な刺激によって分泌される。

一方、消化管吸収上皮細胞には刷子縁側に存在するナトリウムグルコース共輸送体1 (SGLT1) や基底膜側のグルコーストランスポーター2 (GLUT2) による糖吸収機構が存在する。しかし、GLUT2の欠損マウスではGIPの分泌が変化しないもののSGLT1の欠損マウスやSGLT1の阻害薬を投与した場合にはGIPの分泌が完全に消失することが報告されている。このことはSGLT1がグルコース応答性のGIP分泌に極めて重要であることを示唆している。

また、腸管K細胞には、膵臓β細胞と同じくGLUT2やグルコキナーゼ、およびKir6.2とスルホニル尿素受容体1 (SUR1) からなるK<sub>ATP</sub>チャネルが存在することが報告されている。このことは消化管K細胞も膵β細胞と同様のグルコース感知機構を持っていることを意味している。

過去にわれわれは、Kir6.2欠損マウスがグルコース応答性インスリン分泌を完全に欠くことを報告したが、Kir6.2の欠損マウスでは野生型マウスに比べてグルコースの経口投与によるGIP分泌が亢進していることを見出した。このことはK<sub>ATP</sub>チャネルが通常の状態では活性化されており、グルコース応答性GIP分泌を抑制していることを示唆している。しかしながら通常の状態および糖尿病状態におけるGIP分泌においてSGLT1とK<sub>ATP</sub>チャネルのつながりは明らかではない。

本研究で我々は、通常状態においてはSGLT1が主にグルコース応答性のGIP分泌に関係している一方で、糖尿病状態ではSGLT1に加えてK<sub>ATP</sub>チャネルが関わっていることを明らかにした。

## 【方法】

野生型 (Kir6.2<sup>+/+</sup>) マウスにグルコース、αメチルDグルコシド (αMG)、サッカリンを経口投与した時の血漿中GIPを検討した。次にスルホニル尿素 (SU) 薬を経口投与したとき、K<sub>ATP</sub>チャネルの活性化薬であるジアゾキシドを前投与したのちにグルコースを経口投与したときのそれぞれの血糖値、血漿中インスリン、GIP分泌を検討した。また野生型マウスおよびK<sub>ATP</sub>チャネルを欠損する (Kir6.2欠損: Kir6.2<sup>-/-</sup>) マウスにそれぞれグルコースを経口投与したとき、および、SGLT1の阻害薬であるフロリジンとグルコースを同時に投与した時の血糖値、血

漿中G I Pを比較し、さらに十二指腸のS G L T 1の発現を免疫染色法とリアルタイムPCR法で比較した。また、キシロース吸収試験にてS G L T 1を介した糖吸収能を比較した。次に野生型マウスにS T Zを投与し糖尿病状態に誘導した後、グルコース経口投与、フロリジン・グルコース同時投与、ジアゾキシド前投与したうえでフロリジン・グルコース同時投与それぞれにおける血漿中G I Pを比較検討した。

### 【結果】

K i r 6 . 2<sup>+/+</sup>マウスではグルコースおよび代謝を受けないがS G L T 1を介して吸収される $\alpha$ MGの経口投与でG I P分泌が惹起された。通常状態ではSU薬であるグリメピリドによってはG I P分泌は惹起されず、ジアゾキシドの前投与はグルコース応答性G I P分泌に影響を与えなかった。次に、K i r 6 . 2<sup>-/-</sup>マウスでは、K i r 6 . 2<sup>+/+</sup>マウスと比較してグルコース応答性G I P分泌が亢進していたが、S G L T 1の阻害薬であるフロリジンにより両者のG I P分泌は完全に阻害された。K i r 6 . 2<sup>-/-</sup>マウスでは十二指腸のS G L T 1のmRNA発現量が上昇しており、キシロース吸収試験ではS G L T 1を介した吸収能が亢進していた。一方でS T Z誘発性の糖尿病状態では十二指腸のS G L T 1発現が上昇しグルコース応答性G I P分泌が亢進していたが、このG I P分泌は通常状態とは異なりフロリジンにより部分的にしか阻害されず、ジアゾキシドの前処置を行ったうえでフロリジンを投与することにより完全に阻害された。

### 【考察】

通常状態ではSU薬によりG I P分泌は惹起されず、ジアゾキシドによりグルコース投与時のG I P分泌は変化しなかったこと、S G L T 1の阻害薬であるフロリジンによりグルコース応答性G I P分泌が完全に消失したことから、通常状態におけるグルコース応答性のG I P分泌は主にS G L T 1に依存性であると考えられた。また、K i r 6 . 2<sup>-/-</sup>マウスでは十二指腸におけるS G L T 1の発現が亢進し、グルコース応答性のG I P分泌が増強することが示唆された。一方、S T Z誘発性糖尿病状態において十二指腸のS G L T 1発現が上昇しグルコース応答性G I P分泌が増強されるが、このG I P分泌はフロリジンの投与のみでは完全には阻害されず、ジアゾキシドの前投与を行ったのちにフロリジンを投与することで完全に阻害されたことから、糖尿病状態においてK<sub>ATP</sub>チャネルはS G L T 1とともにG I P分泌に関わっていることが示唆された。

### 【結論】

K<sub>ATP</sub>チャネルは糖尿病状態においてS G L T 1とともにG I P分泌に関係していることが示唆された。