修士論文概要

プログルカゴン由来ペプチドの欠損が高脂肪食下における糖代謝に及ぼす影響

大学院医学系研究科
医科学専攻　健康スポーツ医学
修士課程２年　　高木　祐輔
指導教授　　押田　芳治

【背景と目的】

肥満を伴う糖尿病の病態にはインスリン抵抗性が大きく関与し、この病態には脂肪組織における慢性炎症が寄与することが明らかとなった。インスリン抵抗性によりインスリンの需要が増加するが、これは膵β細胞の肥大により代償される。病態が進展し、この代償機構が破綻すると糖尿病が発症する。

プログルカゴン由来ペプチドは、グルカゴンや Glucagon-Like Peptide-1（GLP-1）などグルカゴン遺伝子から産生されるホルモンの総称である。グルカゴンは膵α細胞から分泌され、主に肝臓に作用し、糖産生を亢進することにより血糖上昇に寄与する。一方、GLP-1 は腸管内分泌Ｌ細胞から分泌され、食後のインスリン分泌を刺激し、血糖上昇の抑制に働く。しかし、これらの相反する作用を持つホルモンが同一遺伝子から産生されるという複雑性によって、糖尿病状態におけるプログルカゴン由来ペプチドの役割は十分解明されていない。我々は新たなモデルとして、プログルカゴン由来ペプチドをすべて欠損するグルカゴン遺伝子ノックアウトマウス（GCGKO）を作製し、その解析を行ってきた。本研究は、糖尿病状態におけるプログルカゴン由来ペプチドの役割を明らかにすることを目的とした。

【方法】

GCGKO および Control に４週齢から通常食または高脂肪食を15週間負荷した後、以下の実験を行った。インスリン負荷試験、腹腔内糖負荷試験を行った。内臓脂肪組織および皮下脂肪組織における炎症関連遺伝子の発現を解析した。コラゲナーゼ灌流法により膵島を単離し、グルコース応答性インスリン分泌および遺伝子発現の解析を行った。免疫染色を用いて膵島の形態学的解析を行った。また、15週間の高脂肪食負荷の後、GLP-1 アナログであるリラグルチド（200 μg/kg/ 日）を１日１回２週間皮下投与し、種々の解析を行った。

【結果】

まず、インスリン抵抗性を評価するためにインスリン負荷試験を行った。Control は高脂肪食負荷によりインスリン抵抗性の悪化を認めたが、GCGKO は高脂肪食下においても良好なインスリン感受性を示した。この原因を検証するために、脂肪組織における炎症関連遺伝子の発現を解析した。GCGKO は高脂肪食下においても皮下脂肪組織の炎症関連遺伝子の発現増加を認めず、脂肪組織における慢性炎症が抑制されていた。

次に、耐糖能を評価するために腹腔内糖負荷試験を行った。高脂肪食を負荷した GCGKO は耐糖能異常を示した。高脂肪食を負荷した GCGKO は糖負荷後のインスリン分泌が低下していた。インスリン分泌低下の原因を検証するために、単離膵島を用いてグルコース応答性インスリン分泌の評価を行った。高脂肪食を負荷した GCGKO の単離膵島は、Control に比べてグルコース応答性インスリン分泌が減弱していた。免疫染色を用いてβ細胞面積を定量したところ、GCGKO は高脂肪食負荷による膵β細胞の代償性肥大を認めないことが確認できた。

GCGKO におけるβ細胞の機能異常の原因が GLP-1 の欠損によるものかを明らかにするため、GLP-1 の補充実験を行った。GCGKO において、高脂肪食負荷により障害された耐糖能、インスリン分泌は GLP-1 の補充により改善を認めた。

【結語】

プログルカゴン由来ペプチドの欠損は高脂肪食下において脂肪組織における慢性炎症を抑制し、インスリン抵抗性の惹起を抑制することが示された。また、高脂肪食下における膵β細胞の機能維持には GLP-1 が重要な役割を果たすことが示唆された。