

論文の内容の要旨

1 目 的

Glucagon-like peptide-2(GLP-2)は33のアミノ酸からなるペプチドで、腸管成長因子として小腸大量切除後の腸管不全に対する機能代償などに臨床応用が期待されている。一方でその分泌の制御に関する情報は乏しく、特に、食事摂取により分泌が促進されることが報告されているものの、食事成分の違いがGLP-2分泌に与える影響も明らかではない。GLP-2は小腸のL細胞でプログルカゴンからGLP-1と等しい割合で活性体が産生されるものと想定されているが、実際にはGLP-1・GLP-2で異なる代謝動態が示されており、GLP-2分泌の制御を試みるためには、GLP-2 独自に、食事成分の違いが分泌量に与える影響と、各々の刺激伝達経路を明らかにする事が重要と考えられた。そこで腸管腔内の脂質、糖質、甘味料がGLP-2分泌に与える影響につきラットの腸リンパ液を用いて検討し、さらに各々の刺激に関わる伝達経路についてNCI-H716細胞株を用いて検討した。

2 対象並びに方法

ラットの乳糜槽付近の胸管へカニューラを挿入しリンパ瘻モデルを作成した。まずラットの十二指腸内に生理食塩水とシソ油を投与し、血中よりもリンパ液中のGLP-2濃度が高い事を確認した。続いて、同様に脂質・糖質・甘味料を単体または混合して3ml ボーラス投与し、2時間毎に回収されるリンパ検体からGLP-2濃度を測定した。リンパ液検体量とGLP-2濃度の積を「GLP-2分泌量」と定義し、異なる食事成分による分泌刺激の差を比較検討した。次に甘味受容体刺激に対するGLP-1分泌能力が示されているヒト腸管内分泌細胞由来NCI-H716細胞株に α リノレン酸・ブドウ糖溶液・甘味料溶液を単体もしくは甘味受容体阻害剤ラクチゾールと共に添加し、1時間後に得られた上澄み検体に含まれるGLP-2濃度を測定する事によって、GLP-2分泌への甘味受容体の関与と脂肪酸刺激経路との異同を検討した。

3 成 績

シソ油、ブドウ糖液ともに用量依存性のGLP-2分泌量が認められたが、ブドウ糖液では一定濃度を超えると分泌量が減少した。後者では浸透圧によるリンパ液検体の減少が考えられたため、より浸透圧の低い糖質、デキストリン溶液を投与したところ、濃度に応じた分泌量の増加が再現された。続いて、構成物質の違いによる分泌刺激への影響を5種類の脂質、ショ糖溶液、3種類の甘味料溶液で検討したところ、まず脂質ではn-3系多価不飽和脂肪酸、オレイン酸、中鎖脂肪酸を多く含む油脂でGLP-2分泌量の増加を認めたが、飽和脂肪酸が豊富な油脂では有意な増加がみられなかった。糖質ではショ糖溶液がブドウ糖液と同様にGLP-2分泌を増加させ、また2種類の甘味料でもGLP-2分泌を刺激する事が示された。更に脂質と甘味料を混合して投与したところ、脂質単体に比べて有意なGLP-2分泌量の増加が認められた。

次にNCI-H716細胞株に(シソ油の主要成分である) α リノレン酸とブドウ糖液、甘味料を添加したところ濃度依存性にGLP-2濃度が増大した。これらに甘味受容体阻害剤ラクチ

ゾールを加えたところブドウ糖液、甘味料によるGLP-2分泌量の増加が阻害された一方で、 α リノレン酸だけは影響を受けなかった。このことから甘味受容体を介する経路は甘味刺激物による分泌を調節するが、 α リノレン酸による刺激には関与しない事が示唆された。また、 α リノレン酸と甘味刺激物の共添加は甘味刺激物単体に比してより効果的にGLP-2の分泌を増加させた。これは α リノレン酸による上乗せ効果と考えられたが、興味深い事に、これらの共添加にラクチゾールを加えるとこの上乗せ効果が打ち消された。ラクチゾール自体はGLP-2分泌刺激に影響せず、またラクチゾールを含め全ての試料の添加によってNCI-H716細胞株のviabilityは影響を受けなかった。

4 考 察・結 論

1) GLP-2 分泌は脂質・糖質・甘味料により用量依存性、或いは、濃度依存性に誘導され、特に脂質では、n-3 系不飽和多価脂肪酸やオレイン酸を含む油脂に強く誘導されたように、成分の違いに影響を受ける事が示唆された。また、2) 甘味受容体による GLP-2 刺激伝達の調節、と 3) 甘味受容体とは異なる脂質刺激の伝達経路の存在 が示唆された。さらに 4) 脂質の刺激伝達が甘味受容体を介する経路により修飾される事も示唆された。GLP-2 分泌の食事成分による調節の実態を明らかにすることは、食事で GLP-2 分泌を制御し、小腸機能の改善を図る試みに、臨床的に重要な情報を与えることができると考えられた。