

## Banyu Foundation Research Grant 2012—生活習慣病領域—

## 研究成果報告書(最終) &lt;概要&gt;

所 属	日本大学医学部・糖尿病代謝内科
氏 名	山口賢
研究テーマ	GLP-1 のインスリン分泌増強作用を介さない血糖降下作用についての検討

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

[研究目的]本研究は、当初予定していた(GLP-1 のインスリン分泌増強作用を介さない血糖降下作用についての検討)について、報告すべき研究成果を得ることができなかつたため、当初の予定の研究と若干異なつた研究の成果について報告を行う。

[研究背景] DPP-4 阻害剤は、血糖降下作用が優れている点や低血糖の頻度が低いなどの点から、現在糖尿病治療の中心となつている。インクレチンは小腸から分泌されると考えられてきたが、最近になつて、膵 $\alpha$ 細胞で GIP や GLP-1 が発現・分泌され、インスリン分泌を制御していると報告されている。我々の研究グループにおいても、過去に、DPP-4 の器質である Peptide YY が膵 $\alpha$ 細胞に発現しており、マウスの生体において、発現がビタミンDで誘導されることを報告した。一方、DPP-4 は各臓器に分布していることが知られているが、膵臓での DPP-4 の発現については、これまで報告がない。本研究の目的は、膵島における DPP-4 の発現を明らかにするとともに、膵島における機能について知見を得ることである。

[研究方法]正常ヒト膵の切片を、抗ヒト DPP-4 抗体と抗インスリン抗体で免疫染色し、膵臓における DPP-4 の分布について検討を行った。膵 $\beta$ 細胞株である MIN6 細胞に DPP-4 を過剰発現させ、インクレチン応答性のインスリン分泌作用に変化が起こるかを検討した。DPP-4 は、蛋白分解酵素意外にも様々な機能を有する。このため、アミノ酸を変異させ、蛋白分解酵素の欠損させた DPP-4 を過剰発現させることのできる細胞株を作製し、同様の実験を行った。次に、アミノ酸変異により、DPP-4 活性の欠損した Fischer 344/DuCrj ラット(DPP-4 G633A)の単離膵島における GLP-1 反応性のインスリン分泌を測定した。

[研究成果]ヒト膵の切片において、膵島に一致して DPP-4 が染色された。MIN6 細胞に DPP-4 を過剰発現させると、GLP-1 誘導性のインスリン分泌の増加が減弱した。しかしながら、MIN6 細胞は、元来、GLP-1 に対する反応が乏しく、統計的な優位差は認めなかつた。一方、蛋白分解酵素の欠損させた DPP-4 を過剰発現させた細胞において、GLP-1 のインスリン分泌増強作用に影響は認めなかつた。DPP-4 活性のないラット単離膵島では、コントロール膵島と比較して、高グルコースや GLP-1 に対するインスリン分泌が亢進していた。

[結論]膵島には、DPP-4 が発現しており、少なくとも一部は膵 $\beta$ 細胞に存在している。膵 $\beta$ 細胞における DPP-4 は、DPP-4 活性作用により、GLP-1 応答性のインスリン分泌を制御している可能性がある。膵島において、DPP-4 とその基質となる生理活性物質が局所的なネットワークを形成している可能性が示唆される。



様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	平成 25 年 5 月 24 日	第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会、山口賢、Modulation of glucagon and insulin secretion by DPP-4 and DPP-4 inhibitors
2	平成 26 年 9 月 6 日	第 15 回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会、山口賢、2 型糖尿病患者における血漿グルカゴン値の新規 ELISA 法と従来型 RIA 法を用いた測定の比較検討
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		