

研究助成 2019 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	群馬大学 大学院医学系研究科 消化器・肝臓内科学
氏 名	須賀 孝慶
研 究 テーマ	臨床応用を目指した生体内における新規グルカゴン分泌制御機構の解明

- 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、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
（図表、写真などの貼付を含む）

【研究目的】グルカゴンは膵α細胞から分泌される血糖上昇ホルモンとして知られるが、他にも食欲抑制、脂肪分解促進、基礎代謝亢進といった抗肥満作用がある。しかしグルカゴンの分泌メカニズムは十分に解明されていない。申請者は最近、Na⁺グルコース共役輸送体（SGLT）-1 が膵α細胞に発現しており、培養α細胞株において SGLT-1 がグルカゴン分泌を制御することを報告した。また糖尿病モデルマウスでは、control マウスと比較して単離ラ氏島中の SGLT-1 発現量が増加することも見出した。しかし、生体内において実際に膵α細胞 SGLT-1 がグルカゴン分泌を制御しているかは不明である。そこで本研究では、SGLT 特異的基質である Methyl α-D-Glucoside (αMG) を用いてマウスの血中グルカゴン濃度を評価することで、膵α細胞 SGLT-1 の生体内でのグルカゴン分泌制御機構を解明することを試みた。さらに膵α細胞 SGLT-1 によるグルカゴン分泌制御を利用した臨床応用を目的とした。

【研究手法】通常食飼育の BL/6J マウス、もしくは高脂肪高ショ糖食飼育の BL/6J マウスに対しリン酸緩衝食塩水（PBS）もしくはαMG 溶液を腹腔注射で単回投与した。注射後に採血を行い、血中グルカゴン濃度および血糖値を測定した。また腹腔注射後のマウス肝臓サンプルから RNA を抽出し、肝糖新生関連酵素の遺伝子発現変化を解析した。次に、高脂肪高ショ糖食飼育の BL/6J マウスに対し PBS もしくはαMG 溶液を腹腔注射で慢性投与し、摂食量、体重、および随時血糖値を観察した。またαMG 溶液の腹腔注射による効果を、呼吸代謝モニタリングシステムを用いて評価した。

【研究成果】通常食飼育、高脂肪高ショ糖食飼育いずれの BL/6J マウスにおいても、対照（PBS 注射）と比較してαMG 溶液の腹腔注射により有意な血中グルカゴン濃度の上昇、および肝糖新生関連酵素上昇を伴う血糖値の上昇も見られた。αMG による血中グルカゴン濃度上昇および血糖値上昇効果は、通常食飼育よりも高脂肪高ショ糖食飼育の BL/6J マウスにおいてより顕著に認められた。さらに高脂肪高ショ糖食飼育の BL/6J マウスへのαMG 溶液の慢性的な腹腔注射は、対照（PBS）と比較して食欲抑制および体重減少効果を示し、随時血糖も低下した。この効果は呼吸商の低下、およびエネルギー消費量の亢進を伴った。

【今後の展望】

本研究は臨床応用の可能性においても以下の 2 点において重要な効果が期待される。

1. SGLT-1 は膵β細胞ではなく膵α細胞に優位に発現しているという特徴があることから、αMG は膵α細胞への直接作用による内因性グルカゴン分泌を促進させるツールとして利用できる可能性がある。さらに糖尿病モデルマウスにおいてαMG 誘導性のグルカゴン分泌亢進がより顕著に認められることから、αMG を用いた血中グルカゴン濃度の評価は糖尿病患者の新規診断方法に繋がる可能性を秘めている。
2. αMG 慢性投与はグルカゴンの食欲抑制や代謝亢進といった抗肥満作用を示したことから、αMG ないし慢性的な SGLT-1 活性化は糖尿病、肥満および脂肪肝に対する新たな治療戦略に繋がる可能性を秘めている。

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1		
2		
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	論文投稿準備中	
2		
3		
4		