

# 消化管内分泌細胞における大豆β51-63 ペプチドによる cholecystokinin 分泌機構の解明

食品安全・機能性開発学講座 機能性食品健康科学分野  
中島 進吾

## (背景と目的)

大豆β51-63 ペプチドは大豆タンパク質β-コングリシニンのアルギニンリッチな 13 アミノ酸で構成されたペプチドで、当研究室のラットを用いた試験により上部消化管内分泌細胞'I cell'からの消化管ホルモン Cholecystokinin (CCK)分泌を介して、食欲を抑制することが明らかになっている。しかしながら、CCK 産生細胞(I cell)がβ51-63 ペプチドを認識する機構や CCK 分泌に至るまでの細胞内情報伝達経路について分かっていない。近年、細胞外のカルシウムを感知して、体内のカルシウム恒常性を調節する Calcium-sensing receptor (CaSR)が、アミノ酸やある種のペプチドの受容体として働くことが報告されている。本研究では、消化管内分泌細胞において、CaSR がβ51-63 ペプチドの受容体として機能するかどうかを CCK 産生消化管内分泌細胞モデルとして広く用いられるマウス十二指腸由来の STC-1 細胞を用いて検討した。

## (方法)

種々の細胞外  $Ca^{2+}$ 濃度、阻害剤などを用い、STC-1 細胞における CCK 分泌、細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度を測定した。【CCK 分泌試験】48 ウェルプレートにサブコンフルエントになるまで培養した STC-1 細胞を、バッファーに溶解したβ51-63 ペプチドに暴露し、60 分間に上清中に分泌された CCK を ELISA にて測定した。【細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度測定】24 ウェルプレート中で、カバースリップ上に培養した STC-1 細胞に蛍光  $Ca^{2+}$ 指示薬 Fura-2 AM を負荷し、細胞内イオン解析装置を用いて 2 波長励起法により測定した。

## (結果と考察)

生理的濃度 (1.2 mM)の  $Ca^{2+}$ 存在下で、β51-63 ペプチドは 120 μM 以下では作用が無かったが、1.2 mM において最大の CCK 分泌を引き起こした。β51-63 ペプチドにより濃度依存的な細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度の上昇が観察され、細胞内  $Ca^{2+}$ キレート剤によってβ51-63 ペプチド応答性の CCK 分泌が消失したことから、β51-63 応答性の CCK 分泌には細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度の上昇を伴うことが明らかになった。β51-63 ペプチドによる CCK 分泌、細胞内  $Ca^{2+}$ シグナル共に、細胞外  $Ca^{2+}$ 除去により消失し、2 mM の細胞外  $Ca^{2+}$ 存在下では増強された。また、β51-63 ペプチド存在下では、細胞外  $Ca^{2+}$ に対する感受性が増強された。これらの反応は、CaSR のリガンド応答に見られる特徴と一致することから、CaSR 阻害剤処理を行ったところ、β51-63 ペプチドによる CCK分泌、細胞内  $Ca^{2+}$ シグナルは共に抑制された。これらの結果から、STC-1 細胞におけるβ51-63 ペプチド応答性の CCK分泌において、CaSR がその受容体として機能することが明らかとなった。