

消化管内分泌細胞における食品ペプチドによる GLP-1 分泌機構の解明

食資源科学講座 食品健康科学専門分野
川村 侑輝

(背景と目的)

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) は、内分泌細胞 L cell が分泌する消化管ホルモンである。その生理作用は多様であり、多くはⅡ型糖尿病患者における健康状態を改善するものである。インスリン分泌促進作用を主作用とし、膵β細胞の機能改善、満腹感の惹起などの作用を有する。これらの生理作用のため、肥満や糖尿病の予防や治療への GLP-1 の有効性に注目が集まっている。GLP-1 は各種食品成分によって、その分泌が惹起される。当研究室では、トウモロコシたんぱく質 Zein の加水分解物 (ZeinH) が消化管内分泌細胞株、ラットにおいて、GLP-1 分泌を刺激することを見出している。

本研究は、マウス大腸由来 GLP-1 産生消化管内分泌細胞株 GLUTag を用い、ZeinH による GLP-1 分泌機構の解明を目的とした。

(方法)

Zein をパパイン処理 (55°C、60 分) することで ZeinH を調製した。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 GLUTag 細胞を、バッファーに溶解した ZeinH に暴露し、60 分間に上清中に分泌された GLP-1 を ELISA にて測定した。様々な細胞内情報伝達経路および受容機構について検討した。また、ZeinH を種々の手法により分画し、活性ペプチドの特定を試みた。

(結果と考察)

細胞内カルシウムのキレート剤、細胞外カルシウム除去の処理によっても、ZeinH 誘導性 GLP-1 分泌は抑制されず、カルシウムシグナルは関与しないことが示唆された。また、ZeinH 刺激による細胞内 cAMP 濃度の増加も見られなかったことから、これら主要な経路とは異なる情報伝達経路の関与が考えられた。

また、ペプチドトランスポーターPepT1 の阻害剤、細胞外 pH 上昇によっても、ZeinH による GLP-1 分泌は抑制されなかったことから、PepT1 の関与は低いことが示され、未知のペプチド受容体が関与することが考えられた。

ZeinH を限外濾過、逆相、イオン交換クロマトグラフィーなどにより分画したが、特定の画分に活性が集中するよりも、むしろ複数の画分に弱い GLP-1 分泌活性が見られた。また、その活性は各画分の濃度依存的であったことから、ZeinH 中の性質の異なる複数のペプチドによって GLP-1 分泌が誘導されていることが示唆された。