

Calcium-sensing receptor アゴニストによる血糖上昇抑制と その作用機構の解明

食資源科学講座 食品健康科学専門分野
村松 茉耶

【背景・目的】

細胞外カルシウムを感知する GPCR である Calcium-sensing receptor (CaSR) は、腸管においてカルシウムやアミノ酸、塩基性ペプチドを感知する栄養素受容体としての機能が明らかにされている。腸管の栄養素受容は、消化管ホルモン分泌を介して、腸管運動、消化酵素分泌、食欲、代謝など種々の生理応答を誘導するが、腸管 CaSR 活性化の糖代謝への関与は知られていない。

本研究では、ラットにおいて種々の CaSR アゴニスト投与が、糖負荷後の血糖上昇に影響を与えるかを調べ、その作用機構の解明を目的とした。

【方法】

7 週齢 SD 系雄ラットを用い、種々の条件下において CaSR アゴニスト経口投与下でのグルコース (Glc) 負荷試験 (経口 Glc 負荷、腹腔内 Glc 負荷) を行った。CaSR アゴニストとして、薬理アゴニスト、ペプチド等を用いた。また CaSR アゴニストの消化管での作用部位を調べるため、十二指腸にカテーテルを留置したラットを用い、十二指腸に直接 CaSR アゴニストを投与して経口 Glc 負荷試験を行った。さらに CaSR の関与、および消化管ホルモンの関与を検討するため、各種阻害剤投与下での経口 Glc 負荷試験を行った。

【結果・考察】

経口 Glc 負荷試験において、コントロール群に比べ各種 CaSR アゴニスト経口投与群の血糖は低値を示し、CaSR アゴニスト経口投与により血糖上昇が抑制されることが見出された。この作用は糖負荷後初期でのみ見られ、腹腔内 Glc 負荷試験では、CaSR アゴニスト投与による明確な血糖上昇抑制は見られなかったことから、経口 Glc 負荷試験における血糖上昇抑制作用は、インスリンよりも胃排出抑制の寄与が大きいことが示唆された。また、CaSR アゴニストを十二指腸に直接投与しても血糖上昇抑制が見られたことから、小腸での作用が示された。この血糖上昇抑制作用は、CaSR 阻害剤投与により解除されたことから、CaSR の活性化を介した作用であることが確かめられた。胃排出抑制因子として Cholecystokinin (CCK) と serotonin (5-HT) の関与が考えられたため、各レセプターの阻害剤を用いて検討したところ、5-HT の関与が示唆された。

以上の結果より、CaSR アゴニストの投与は血糖上昇を抑制することが明らかとなり、それには腸管 CaSR の活性化、および 5-HT シグナルを介した胃排出抑制が関与していると考えられた。