

食品ペプチドのラット経口投与による インクレチン分泌を介した血糖上昇抑制

食資源科学講座 食品健康科学分野

樋口 謹行

【背景と目的】 Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)、Glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) などの消化管ホルモンはインクレチンと呼ばれ、食事摂取に伴い消化管内分泌細胞から分泌され、膵β細胞からのインスリン分泌を促進する。さらに、食欲抑制や膵β細胞機能の改善作用を持ち、近年、糖尿病治療におけるインクレチン関連薬の有効性が多く示されている。当研究室では、トウモロコシの難消化性たんぱく質 Zein の加水分解物 (ZeinH) が、*in vitro* において GLP-1 分泌を刺激すること、またラット回腸への直接投与により GLP-1 分泌を介して血糖上昇を抑制することを見いだした。本研究ではより生理的な条件として、ZeinH の経口投与による血糖上昇抑制作用の検討とその作用機構の解明を目的とし、ラットにおける耐糖能への影響、GLP-1、GIP の分泌動態を調べた。

【方法】 **実験① ZeinH 経口投与による血糖上昇抑制作用の検討**：SD 系雄性ラットに水(コントロール)、ZeinH、または市販のペプチドとして肉ペプトン (MHY) を含む溶液を経口投与し、15 分後にグルコース (Glc) 溶液を腹腔内投与する腹腔内糖負荷試験 (IPGTT) を行った。頸静脈より経時的に採血を行い、血漿中の Glc 濃度をグルコースオキシダーゼ法、インスリン、GIP、GLP-1 濃度を ELISA 法により測定した。

実験②③ ZeinH の血糖上昇抑制作用におけるインクレチン寄与の検討：実験①と同様の IPGTT において、GLP-1 受容体アンタゴニスト (Exendin-9 : Ex9) または、GIP 受容体アンタゴニスト [(Pro3)GIP : Pro3] を腹腔内投与し、血漿中の Glc 濃度 (実験②)、インスリン濃度 (実験③) を測定した。

【結果と考察】 **実験①** ZeinH 2 g/kg 体重投与は Glc 投与後 15 分においてインスリン分泌促進と血糖上昇抑制を誘導したが、MHY 2 g/kg ではそれらの作用が見られず、ZeinH は経口投与でも血糖上昇を抑制することが明らかとなった。さらに ZeinH 投与後 15 分で GLP-1、GIP 濃度の有意な上昇が観察された。これにより ZeinH は、経口投与により GLP-1、GIP の分泌促進を伴って血糖上昇を抑制することが明らかとなった。

実験②③ ZeinH 経口投与による血糖上昇抑制作用はインクレチン受容体の阻害剤 (Ex9、Pro3) によって弱められた。さらに血糖上昇抑制作用が顕著に減弱した Ex9 投与下でのインスリン応答を調べたところ、Ex9 処理は ZeinH 投与群のインスリン分泌促進を有意に減弱させた。これらの結果から ZeinH による血糖上昇抑制作用には、GLP-1 が大きく関与していることが示された。