

カルシウム感知受容体アゴニストによる血糖上昇抑制機構の解明

応用生物科学専攻 食資源科学講座 食品健康科学分野 佐藤 恵理

1. 目的

細胞外カルシウムを感知する GPCR であるカルシウム感知受容体(CaSR)は、腸管においてアミノ酸、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。これまでの研究により、ラットにおいて種々の CaSR アゴニストの経口、経腸投与が糖負荷後の血糖上昇を抑制することが確認されている。本研究では、高分子の CaSR アゴニストであるポリリジン（平均分子量 30,000-70,000）の血糖上昇抑制について、その作用機構を明らかにすることを目的とした。

2. 方法

1) **ポリリジンの作用部位の検討** 7 週齢 SD 系雄ラットに十二指腸カテーテルを留置し、ポリリジンの十二指腸投与下で、グルコース溶液を胃内投与する経口糖負荷試験を行った。尾静脈より経時的に採血し、血漿グルコース濃度を測定した。また、フェノールレッド法およびアセトアミノフェン法により、ポリリジンを十二指腸投与した際の胃排出能への影響を調べた。2) **CaSR の関与の検討** ポリリジンの血糖上昇抑制作用が CaSR を介した作用であることを確認するため、十二指腸カテーテルを留置したラットにおいて、CaSR 阻害剤(NPS2143)およびポリリジンの十二指腸投与下で耐糖能試験を行った。3) **セロトニンの関与の検討** 以前の研究報告より、胃排出抑制作用へのセロトニンの関与が考えられたため、1) と同様にラットに十二指腸カテーテルを留置し、セロトニン受容体阻害剤(トロピセトロン)の腹腔内投与下で同様の耐糖能試験を実施した。また、ポリリジン投与下での門脈血漿中セロトニン濃度を ELISA 法により測定した。

3. 結果と考察

1) ポリリジンの十二指腸投与によって経口投与時と同様に、血糖上昇が抑制された。このことからポリリジンの血糖上昇抑制は、小腸での作用によるものと考えられた。また、経口投与したアセトアミノフェンの吸収およびフェノールレッドの胃内残存量の測定により、ポリリジンの十二指腸投与は胃排出を抑制することが確認された。2) ポリリジン投与により抑制された糖負荷後の血糖上昇は十二指腸への NPS2143 投与により部分的に解除され、胃排出抑制作用も部分的に解除された。3) ポリリジンの血糖上昇抑制作用は、トロピセトロンの投与によって部分的に解除された。また、ポリリジン投与によって血中セロトニン濃度の上昇傾向ならびに NPS2143 投与による減少傾向が見られた。

4. 結論

以上の結果から、ポリリジンは腸管の CaSR を介して血糖上昇を抑制すること、胃排出抑制作用を持つことが明らかとなり、これにはセロトニン分泌が関与していることが示唆された。