

D-プシコースによる GLP-1 分泌促進作用機構の解析

応用生物科学専攻 食資源科学講座 食品栄養学 早川 真輝

1. 背景と目的

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) はインスリン分泌促進などの生理作用を有する消化管ホルモンであり、小腸下部および大腸に多く分布する消化管内分泌細胞 (L 細胞) にて産生される。D-プシコース (プシコース) はフルクトースの3位の異性体であり、これまでの研究により GLP-1 分泌を促進することを見出している。本研究では、プシコースによる GLP-1 分泌促進作用機構を解明するために、糖輸送担体および各種受容体の関与をラットにおいて検討した。

2. 方法

実験にはSD系ラット(8~9週齢、雄性)を用い、試験前日より一晩絶食させた。

実験1: プシコース (1.0 g/kg) およびSGLT1阻害剤フロリジン (300 mg/kg)、甘味受容体阻害剤ラクチゾール (2.25, 4.50 mg/kg) を混合した溶液を経口投与し、投与後30分間隔で180分まで尾静脈より採血し、血漿中GLP-1濃度を測定した。

実験2: 麻酔下で採血用カニューレを門脈に留置し、これより採血を行った後(0 min)、生理食塩水 (10 ml/kg BW)、またはプシコース (0.5 g/kg) およびGLUT5阻害剤キサントフォーム (14 mg/kg) を混合した溶液を十二指腸内に直接投与した。投与後30、60、90分に門脈カニューレより採血し、血漿中GLP-1濃度を測定した。

実験3: 実験2と同試験系で、プシコース (0.5 g/kg) およびTRPチャネル阻害剤ルテニウムレッド (14 mg/kg)、またはTRPA1阻害剤HC030031 (33.3 mg/kg) を混合した溶液を投与し、投与後30、60、90分に血漿中GLP-1濃度を測定した。

実験4: GLP-1産生細胞への直接作用を調べるため、マウス大腸由来GLP-1産生培養株のGLUTag細胞を48wellプレートに播種し、コンフルエントの状態になるまで培養した。その後、培地を除去しHepes bufferで洗浄した後に、プシコース (30 mM)、グルコース (30 mM) またはフルクトース (30 mM) 溶液を細胞に暴露し、180分後に上清中GLP-1濃度を測定した。

3. 結果

実験1、2: フロリジンまたはラクチゾールの共存下では、プシコースの単回経口投与によるGLP-1分泌促進作用の抑制は観察されなかった。一方で、麻酔下ラットにおいてキサントフォームの共存下では、プシコースの十二指腸内投与によるGLP-1分泌促進作用は消失した。

実験3: 麻酔下ラットにおいてルテニウムレッドまたはHC030031の共存下では、プシコースの十二指腸内投与によるGLP-1分泌促進作用の抑制は観察されなかった。

実験4: GLUTag細胞においてグルコースまたはフルクトース暴露によるGLP-1分泌促進作用が確認されたが、プシコースによるGLP-1分泌促進作用は観察されなかった。

4. 考察とまとめ

プシコースのGLP-1分泌促進作用機構にはGLUT5が関与することが示唆されたが、GLUTag細胞においてはプシコースのGLP-1分泌促進作用が観察されなかった。そのため、プシコースの作用は何らかの内因性GLP-1分泌促進因子を介した間接的な機構であると考えられる。