

食事誘導性肥満ラットにおける栄養素刺激に対する GLP-1 分泌応答増大の

メカニズム解明

応用生物科学専攻 食資源科学講座 食品健康科学 田中 里実

1. はじめに

GLP-1 (Glucagon-like peptide 1) は、インスリン分泌促進作用をもつ消化管ホルモンであり、食事刺激に反応して消化管内分泌 L 細胞より分泌される。肥満などの病態で GLP-1 分泌がどう変化するかは、未だ明確ではない。当研究室では、食事誘導性肥満ラットにおいて GLP-1 分泌不全は観察されずむしろ増大すること、食事または栄養素 (糖質、脂質) に対する GLP-1 分泌応答が増大することを見出した。しかしたんぱく質に対する GLP-1 分泌応答の変動ならびに GLP-1 分泌応答増大のメカニズムは不明である。本研究では、食事誘導性肥満ラットにおける GLP-1 分泌応答増大機構の解明を目的とし、① たんぱく質に対する GLP-1 分泌応答の変化 ② たんぱく質および糖質、脂質に対する GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide) の変化を調べた。GIP は GLP-1 分泌を促進する作用が報告されており、③ GLP-1 分泌応答の増大に対する GIP 関与を検討した。

2. 方法

Sprague Dawley 系雄性ラット 5 週齢を、馴化後 C 群 (普通食) と H 群 (30% 高脂肪食、30% スクロース水) に分けた。経口投与物はすべて 15 kcal/kg BW である。① 試験 2, 4 週後に栄養素負荷試験として、ホエイたんぱく質を経口投与し、尾静脈より経時的に採血し、血中 GLP-1 濃度の測定、胃排出の評価を行った。試験 5 週後に解剖し、回収した腸組織中 GLP-1, GIP 含量を測定した。② 試験 2, 4 週後にホエイたんぱく質および糖質 (デキストリン)、脂質 (イントラリポス) を経口投与した際の血中 GIP 濃度を測定した。③ 同モデルラットにおいて GIP 受容体アンタゴニスト (Pro3 GIP) 投与下で液体食 (エンシュア・H) を経口投与し、血中 GLP-1 濃度を測定した。

3. 結果と考察

① 4 週後のたんぱく質投与試験において、GLP-1 濃度は C 群に対し H 群で有意に高値を示したことから食事誘導性肥満ラットにおいてはたんぱく質投与に対する GLP-1 分泌応答も増大することが示された。② この時、たんぱく質に対する GIP 分泌も増大しており、デキストリン投与に対する GIP 分泌応答も増大していた。解剖時腸組織中 GLP-1, GIP 含量は、C 群に対し H 群で高くなる部位はなかった。①, ② より肥満発症過程では、GLP-1 に加え GIP も栄養素刺激に対する分泌応答が増大することが示された。③ 本研究では、受容体アンタゴニスト投与下で食事応答性 GLP-1 分泌は減弱しなかったことから、増大した GIP 分泌が GLP-1 分泌増大に寄与するかを明確にするには至らなかった。また、胃排出速度や、GLP-1 分泌を促進するとの報告があるインターロイキン-6 など正常ラットと食事誘導性肥満ラットにおいて差異は見られなかった。

4. まとめ

肥満発症過程では、GLP-1 だけでなく GIP も栄養素刺激に対する分泌応答が増大すること、それには組織中 GLP-1/GIP 含量の増加は伴わず、これらホルモンを産生・放出する L 細胞、K 細胞において栄養素刺激に対する感受性が亢進していることが示唆された。