

令和 6 年 5 月 25 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16362

研究課題名（和文）新規グルカゴン分泌制御機構に着目した生活習慣病治療法の開発

研究課題名（英文）Development of lifestyle-related disease treatment using a novel glucagon secretion mechanism

研究代表者

須賀 孝慶（Suga, Takayoshi）

群馬大学・大学院医学系研究科・研究員

研究者番号：40848686

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000 円

研究成果の概要（和文）：膵 細胞から分泌されるグルカゴンの分泌メカニズムは十分に解明されていない。以前に我々は、膵 細胞にはNa⁺と一緒にグルコースを細胞内に共輸送するナトリウム/グルコース共役輸送体（SGLT）-1が発現していることを報告した。しかしこの膵 細胞SGLT-1が実際に生体内で内因性グルカゴン分泌に影響しているかは不明であった。本研究ではSGLT特異的基質をマウスに投与して血中グルカゴン濃度を評価したところ、controlと比較して有意な血中グルカゴン濃度の上昇が認められた。SGLT特異的基質をマウスに慢性投与すると、体重減少効果も認められた。グルカゴン分泌促進が肥満治療に応用できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において膵 細胞SGLT-1が生体内においても実際に内因性グルカゴン分泌を制御している可能性が示唆された。またグルカゴンには抗肥満作用が知られており、膵 細胞SGLT-1を介した新たな生活習慣病治療に繋がる可能性が本研究の意義である。

研究成果の概要（英文）：The mechanism of glucagon secretion from pancreatic cells has not been fully elucidated. Previously, we reported that the sodium-glucose-coupled transporter (SGLT)-1, which co-transport glucose along with Na⁺ into cells, is expressed in pancreatic β -cells. However, it was unclear whether SGLT-1 in pancreatic cells affected endogenous glucagon secretion in vivo. When SGLT-specific substrate was administered to mice, a significant increase in blood glucagon concentration was observed compared to control. Chronic administration of SGLT-specific substrates to mice resulted in weight loss. It has been suggested that promoting glucagon secretion may be applicable to obesity treatment.

研究分野：消化器病学

キーワード：グルカゴン

1. 研究開始当初の背景

糖尿病の原因は、膵 細胞から分泌される血糖降下ホルモンであるインスリンの分泌不全、抵抗性に加え、膵 細胞からのグルカゴン分泌異常による内因性糖産生増加が起因している。しかしながら、グルカゴン分泌のメカニズムは十分に解明されていない。

以前に申請者は膵 細胞には sodium glucose cotransporter (SGLT) 1 が発現していることを報告した (Suga *et al.* Mol Metab. 2019)。この SGLT-1 は細胞内外の Na⁺濃度勾配差を駆動力として Na⁺と一緒にグルコースを細胞内に共輸送するトランスポーターである。また申請者は培養 細胞株である TC-1 細胞を用いた *in vitro* 実験において、SGLT 特異的基質である MG (非代謝性グルコースアナログ) が細胞内 Ca²⁺濃度上昇を伴ってグルカゴン分泌を制御していることも併せて見出した。

このことから、「膵 細胞には SGLT-1 を介した Na⁺と基質 (グルコース) の共輸送によるグルコース代謝非依存性の新たなグルカゴン分泌制御機構が存在する可能性」が示唆された。しかしながら、生体内 (*in vivo*) において膵 細胞 SGLT-1 が内因性グルカゴン分泌に影響しているかは不明である。

2. 研究の目的

本研究では、SGLT 特異的基質 (MG) であるを用いてマウスの血中グルカゴン濃度を評価することで、膵 細胞 SGLT-1 の生体内でのグルカゴン分泌制御機構を解明する。本研究は生体内における新規グルカゴン分泌制御機構を解明し、さらに膵 細胞 SGLT-1 によるグルカゴン分泌制御を利用した臨床応用を目的とする。

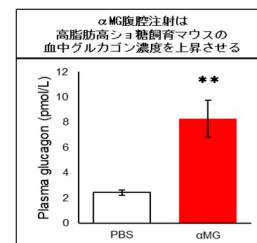
3. 研究の方法

高脂肪高ショ糖食負荷飼育の C57BL/6J マウスに対して SGLT 特異的基質 (MG) 溶液の腹腔注射を行い、マウスの血中グルカゴン濃度を評価する。対照群には PBS を投与する。注射後に採血を行い、血中グルカゴン濃度および血糖値を測定する。さらには MG 溶液の腹腔注射後、マウス肝臓における肝糖新生酵素の発現上昇が認められるのかも検証する。

4. 研究成果

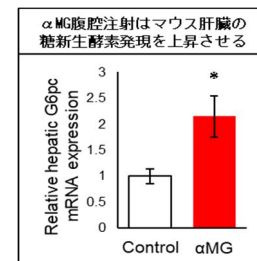
(1) 高脂肪高ショ糖食負荷飼育マウスにおける MG 誘導性血中グルカゴン濃度の評価

高脂肪高ショ糖食負荷飼育のマウスに対しても同様に SGLT 特異的基質 (MG) 溶液の腹腔注射を行ったところ、対照群 (PBS 投与) と比較して有意に血中グルカゴン濃度の上昇が確認された。高脂肪高ショ糖食負荷飼育のマウスにおける MG 誘導性の血中グルカゴン濃度の上昇効果は、普通食飼育のマウスよりもより顕著に認められた。また血糖値においてもより顕著な上昇が認められた。



(2) MG 腹腔注射後のマウス肝臓における肝糖新生酵素関連遺伝子の発現解析

高脂肪高ショ糖食負荷飼育のマウスに MG 溶液の腹腔注射後、マウス肝臓の遺伝子発現変化を解析したところ、肝糖新生酵素関連遺伝子 (G6pc mRNA) の有意な発現上昇が認められた。このことから、MG の腹腔注射により血中グルカゴン濃度上昇が誘導され、グルカゴンによる肝糖新生亢進を伴って血糖値上昇が生じている可能性が考えられた。



(3) 高脂肪高ショ糖食負荷飼育マウスにおける MG 慢性投与の評価

高脂肪高ショ糖食負荷飼育のマウスに MG 溶液を慢性的に腹腔注射すると、対照群 (PBS 投与) と比較して体重減少効果が認められた。MG によるグルカゴン分泌促進が肥満治療に応用できる可能性が示唆された。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1 . 発表者名 須賀 孝慶、菊池 司、河野 大輔、小林 雅樹、橋本 博美、金山 雄樹、戸島 洋貴、山崎 勇一、佐藤 賢、浦岡 俊夫、北村 忠弘
2 . 発表標題 グルカゴンに着目した肥満および脂肪肝治療法の開発
3 . 学会等名 第8回肝臓と糖尿病・代謝研究会
4 . 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1 . 著者名 須賀孝慶，北村忠弘	4 . 発行年 2021年
2 . 出版社 医学出版	5 . 総ページ数 96
3 . 書名 月刊糖尿病131号	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 糖尿病、肥満および / または脂肪肝に対する新規診断マーカーおよび新規治療用組成物	発明者 須賀 孝慶、北村忠弘	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特開2022-21665	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6 . 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------