



Title	Glucagon-like peptide-1(7-36)amide enhances insulin-stimulated glucose uptake and decreases intracellular cAMP content in isolated rat adipocytes
Author(s)	三木, 啓之
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41032
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について ご参照ください 。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名 三 木 啓 之

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 1 3 3 1 9 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 9 年 5 月 30 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 2 項該当

学 位 論 文 名 Glucagon-like peptide-1(7-36)amide enhances insulin-stimulated glucose uptake and decreases intracellular cAMP content in isolated rat adipocytes
(Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide のインスリン作用増強効果に関する研究—ラット単離脂肪細胞を用いた糖輸送能の分析—)

論 文 審 査 委 員 (主査)
教 授 松澤 佑次
(副査)
教 授 綱野 信行 教 授 荻原 俊男

論 文 内 容 の 要 旨

[目的] GLP-1 (7-36) amide は、小腸での栄養物の吸収に際して小腸 L 細胞から分泌される消化管ホルモンであり、膵からのインスリン分泌を刺激し、グルカゴン分泌は抑制する特徴を有している。これまで GLP-1 (7-36) amide の研究は、主として膵内分泌に対する作用を中心に行われてきた。最近、インスリン治療中の糖尿病患者に GLP-1 (7-36) amide を投与した際、外因性インスリンの必要量が減少することが報告され、GLP-1 (7-36) amide が末梢でのインスリン作用を増強することが示唆されている。そこで本研究では、GLP-1 (7-36) amide がインスリン作用を増強するか否かを明らかにするため、ラット脂肪細胞を用い糖輸送能に及ぼす同ペプチドの影響を検討した。さらに細胞内 cAMP の上昇が、糖取り込みを抑制する報告があり、GLP-1 (7-36) amide の細胞内 cAMP に及ぼす影響も検討した。

[方法] 体重約 200 g の雄性 SD ラットの副睾丸周囲脂肪組織よりコラゲナーゼ法にて脂肪細胞を単離し、インスリン存在下または、非存在下で GLP-1 (7-36) amide, GLP-1 (1-37), GLP-2 を添加した。30 分間のインキュベーション後、 $[^3\text{H}]$ でラベルした 2-deoxy-D-glucose (2-DG) を 3 分間反応させ、脂肪細胞内への 2-DG の取り込みを測定した。さらに、同様の条件下でインスリン、GLP-1 (7-36) amide による脂肪細胞内 cAMP の変動を、EIA 法にて測定した。

[成績] インスリンは 10^{-11}M から 10^{-7}M の範囲において用量依存的に 2-DG の取り込みを増加させ、その ED_{50} は約 10^{-9}M すなわち 1 nM であった。この 1 nM インスリン存在下では、GLP-1 (7-36) amide は 1.5 nM から 150 nM の範囲において、インスリン単独に比べ有意に糖輸送能を増強させた。その最大増強効果は 15 nM でみられ、1 nM のインスリン単独に比べ 56.4% 糖輸送を増強した。次に 1 nM 未満のインスリン存在下あるいはインスリン非存在下での GLP-1 (7-36) amide の影響を検討したところ、0.1 nM 以下のインスリン存在下では、GLP-1 (7-36) amide は全く糖輸送に影響を及ぼさなかった。また 1 nM インスリン存在下での GLP-1 (1-37), GLP-2 の糖輸送に対する検討では、15 nM の GLP-1 (1-37) はインスリン単独に比べ 24.6% 糖輸送を増加させたが、GLP-2 の添加では糖輸送の増強はみられなかった。インスリン非存在下での GLP-1 (1-37), GLP-2 の添加では、いずれも糖輸送の増強はみられなかった。細胞内 cAMP 含量の測定では、インスリンは対照に比べ有意に cAMP を減少させた。15 nM の GLP-1 (7-36) amide

単独添加でも cAMP を減少させた。1 nM のインスリンと15 nM の GLP-1 (7-36) amide の同時添加ではさらに cAMP は減少した。

[総括]

1. GLP-1 (7-36) amide は有意に糖輸送を増強させるが、その効果発現には 1 nM インスリンの存在を必要とすることが明らかとなった。その最大増強効果は15 nM の GLP-1 (7-36) amide の添加でみられ、インスリン単独に比べ約 1.5倍糖輸送が増加した。
2. GLP-1 (1-37) は1nM インスリン存在下でインスリン単独に比べ24.6%糖輸送を増加させたが、インスリン非存在下では糖輸送を増加させなかった。
3. GLP-2 はインスリン存在下でも糖輸送を増加させなかった。
4. 食後腸管から分泌される GLP-1 (7-36) amide および GLP-1 (1-37) は、インスリン存在下において脂肪細胞における糖輸送を増強する事が示唆された。
5. GLP-1 (7-36) amide の糖輸送増強作用は細胞内 cAMP の減少を介して発現することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

GLP-1 (7-36) amide は、栄養物の経口摂取により空腸・回腸を中心とした腸管から分泌されインスリン分泌促進作用やグルカゴン分泌抑制作用など膵内分泌調節を主作用とするホルモンと考えられてきた。本研究では同ペプチドの末梢組織に対する作用を明らかにするため、ラット脂肪細胞を用い糖輸送能に及ぼす GLP-1 (7-36) amide の影響を検討した。その結果 GLP-1 (7-36) amide は、肥満等の高インスリン血症を有する患者の食後のインスリン濃度において脂肪細胞における糖輸送を増強することが明らかとなり、その機序として細胞内 cAMP の減少を介することが示唆された。これらの結果は GLP-1 (7-36) amide が生体内において、従来から報告されている膵内分泌に対する調節作用以外に、インスリンによる糖輸送をさらに増強する重要な腸管因子であるという新しい知見を示したものであり、学位授与に値するものと考えられる。