

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

平成 31 年 4 月 25 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 自治医科大学  
職 名 准教授  
研究代表者 出崎 克也

下記のとおり平成30年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 18022 )

|                             |  |            |           |
|-----------------------------|--|------------|-----------|
| 1. 共同研究課題名                  | グルカゴン分泌調節機構の解明   |            |           |
| 2. 共同研究目的                   | 高感度かつ信頼性の高いグルカゴン分泌測定系を有する代謝シグナル解析分野との共同研究により、膵の細胞グルカゴン分泌の調節機構と糖尿病における病態メカニズムを解明する。 |            |           |
| 3. 共同研究期間                   | 平成30年 4月 1日 ~ 平成31年 3月31日  |            |           |
| 4. 共同研究組織                   |  |            |           |
| 氏 名                         | 所属部局等  | 職名等        | 役割分担      |
| (研究代表者)<br>出崎 克也            | 自治医科大学医学部  | 准教授        | 研究総括と実験実施 |
| (分担研究者)                     |  |            |           |
| 5. 群馬大学生体調節研究所<br>の共同研究担当教員 | 分野名  | 代謝シグナル解析分野 | 氏 名 北村 忠弘 |

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

## 6. 共同研究計画

生体の血糖調節において、膵  $\alpha$ 細胞から分泌されるグルカゴンと膵  $\beta$ 細胞から分泌されるインスリンは血糖値を相反性に制御している。 $\beta$ 細胞インスリン分泌に関しては多くの研究が行われてきており、申請者のグループもこれまでにインスリン分泌調節機構の解明を行ってきた。一方、グルカゴン分泌に関しては未だ不明な点が多く、糖尿病における病態生理も未解明である。そこで、 $\alpha$ 細胞の細胞内  $Ca^{2+}$ 測定と電気生理学的測定を行っている申請者と、高感度かつ信頼性の高いグルカゴン分泌測定系を有する代謝シグナル解析分野との共同研究により、膵  $\alpha$ 細胞グルカゴン分泌の調節機構と糖尿病における病態メカニズムを解明する。

正常マウスから膵  $\alpha$ 細胞を単離し、fura-2 蛍光法による  $[Ca^{2+}]_i$  測定を行い、グルコース濃度変化やホルモン刺激等による  $\alpha$ 細胞活性化を検討した。代謝シグナル解析分野の指導の下、マウス分離膵島のグルカゴン分泌を ELISA 法にて測定した。

## 7. 共同研究の成果

灌流液中のグルコース濃度を 2.8mM から 11.2mM に変化させたところ、マウス膵  $\alpha$ 細胞  $[Ca^{2+}]_i$  は変化しなかった。一方、膵  $\beta$ 細胞はグルコース濃度依存的に  $[Ca^{2+}]_i$  上昇を示した。副腎髄質ホルモンのアドレナリンや下垂体ホルモンのオキシトシンおよびバゾプレッシンは、濃度依存的に  $\alpha$ 細胞  $[Ca^{2+}]_i$  を上昇させた。これらホルモン刺激による  $\alpha$ 細胞  $[Ca^{2+}]_i$  上昇は、外液  $Ca^{2+}$ -free の条件下では減弱したことから、細胞内ストアからの  $Ca^{2+}$ 遊離と細胞外からの  $Ca^{2+}$ 流入によるものと考えられる。

マウス分離膵島のグルカゴン分泌を測定した結果、グルコース 11.2mM 時と比較してグルコース 2.8mM 下ではグルカゴン分泌が増大した。 $\alpha$ 細胞  $[Ca^{2+}]_i$  はグルコース濃度変化に応答しなかったことから、グルコース 2.8mM 下でのグルカゴン分泌増大は、 $\alpha$ 細胞以外の膵島細胞を介した間接作用である可能性が考えられる。アドレナリンやオキシトシン、バゾプレッシンは、濃度依存的に膵島グルカゴン分泌を増大させた。

膵  $\alpha$ 細胞から分泌されるグルカゴンは、血糖上昇ホルモンとして認知されているが、その生理機能や分泌調節メカニズムの詳細は未だ不明であり、その理由としてグルカゴン測定系の不備があった。本研究の成果はグルカゴン分泌の詳細な調節メカニズム解明の基盤となるものであり、今後のグルカゴンの生理機能解明が期待される。さらに、糖尿病におけるグルカゴンの病態生理を明らかにすることにより、グルカゴン分泌調節をターゲットとした新規糖尿病治療薬の開発への展開が期待される。

## 8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

### ①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

なし

### ②この共同研究に基づくとの記載のある論文

なし