

要 約

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	森 本 耕 吉
主 論 文 題 名 Intestinal Bile Acid Composition Modulates Prohormone Convertase 1/3 (PC1/3) Expression and Consequent GLP-1 Production in Male Mice (雄マウスにおいて小腸の胆汁酸分画がプロホルモン転換酵素1/3 (PC1/3) の発現およびGLP-1の産生に与える影響について)				
(内容の要旨) 胆汁酸吸着レジジン (bile acid binding resin : BABR) は脂質異常症の治療薬であるのみならず血糖コントロール改善効果を示すが、その機序は、特にグルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide-1 : GLP-1) の関与が示唆されているものの、未解明である。本研究では、腸管内分泌細胞におけるGLP-1産生の律速酵素プロホルモン転換酵素1/3 (prohormone convertase 1/3 : PC1/3) の発現変化に注目し、BABRの血糖コントロール改善機序の解明を試みた。 まず、C57BL/6Jマウスに通常食、高脂肪食、あるいは高脂肪食とBABRを投与、BABR投与群で経口糖負荷後の高血糖の改善と血清GLP-1濃度の上昇、回腸末端のPC1/3遺伝子発現上昇を認めた。次に、胆汁酸受容体TGR5のノックアウトマウス (TGR5KO) と同腹野生型マウスに通常食、高脂肪食、あるいは高脂肪食とBABRを投与、TGR5KO群ではBABR投与による経口糖負荷後の高血糖の改善が乏しく、血清GLP-1濃度の上昇を認めず、回腸末端のPC1/3遺伝子発現上昇を認めなかった。また、腸管組織片を用いたex vivoの検討で、野生型マウス由来組織ではTGR5作動薬投与でPC1/3遺伝子発現上昇とGLP-1分泌増加を認め、これらはTGR5KO由来組織では認められなかった。尚、BABRは直接作用を示さなかったため、上記C57BL/6Jマウスの小腸組織の胆汁酸分画分析を実施、BABR投与群でTGR5アゴニスト活性の高い胆汁酸分画の増加を認めた。続いて、PC1/3遺伝子発現変化がGLP-1分泌に与える影響について腸管内分泌細胞株NCI-H716を用い検討、RNA interferenceないし発現ベクターによるPC1/3遺伝子発現抑制ないし過剰発現により、PC1/3たんぱく質発現およびGLP-1分泌は低下ないし上昇し、GLP-1分泌はPC1/3遺伝子発現変化に影響されることが示された。TGR5活性化によるPC1/3遺伝子発現上昇の機序については同遺伝子のプロモーター解析を実施、プロモーター領域のdeletion mutantを用いたルシフェラーゼアッセイ、カルシニューリン阻害薬投与あるいは活性化T細胞核因子 (nuclear factor of activated T cells : NFAT) 応答配列の点変異を施したmutantを用いたルシフェラーゼアッセイにより、TGR5活性化によるPC1/3遺伝子発現上昇へのNFATシグナルの関与が示された。 以上より、BABRの血糖コントロール改善効果について、BABR投与に伴う小腸胆汁酸分画の変化によるTGR5活性化、それにより惹起されるNFATシグナルを介するPC1/3発現増加とそれに続くGLP-1分泌増加、という機序の存在が示された。				