

氏名(本籍)	鈴 ^{すず} 木 ^き 誠 ^{せい} 司 ^じ (埼玉県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	博甲第905号
学位授与年月日	平成3年3月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	正常及び糖尿病における glucagon-like peptide-1 の膵ホルモン分泌調節作用に関する研究 (Dissertation 形式)
主査	筑波大学教授 薬学博士 後藤 勝 年
副査	筑波大学教授 医学博士 岩崎 寛 和
副査	筑波大学教授 医学博士 工藤 典 雄
副査	筑波大学教授 医学博士 中井 利 昭
副査	筑波大学助教授 医学博士 内山 安 男

論 文 の 要 旨

[目的]

DNAの解析により, proglucagonのC端側に2個のグルカゴン類似のペプチドが存在することが見いだされ, それぞれ glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 及び glucagon-like peptide-2 (GLP-2) と命名された。GLP-1は動物種に関わらずそのアミノ酸配列がよく保存されており, 何等かの生理的役割が予想されていた。最近, GLP-1のフラグメントであるGLP-1(7-36)amideまたはGLP-1(7-37)がインスリン分泌刺激作用を示すことが報告された。以上の背景のもと, 本研究は1) GLP-1(7-37)とグルカゴンのインスリン, ソマトスタチン分泌に対する影響, 及びGLP-1とグルカゴン自体の分泌に対する相互作用, 2) 膵ホルモン分泌刺激活性に於けるGLP-1の構造・活性相関, 3) 活性を示したフラグメントペプチドを非麻酔犬に投与し, その膵ホルモン分泌及び血糖に与える影響, 4) 正常及び糖尿病ラットに於けるGLPとGLP-1(7-36)amideのインスリン, グルカゴン分泌修飾作用に対するブドウ糖濃度の影響などを検討することを目的とした。

[材料と方法]

- 1) 雑犬の膵臓灌流液中にGLP-1(1-37), GLP-1(7-37)及びグルカゴンを投与し, 流出液中のインスリン, グルカゴン, ソマトスタチン及びGLP-1をRIAにて測定した。
- 2) Wistar系雄ラットを用い, 膵臓灌流液中にGLP-1を(1-37)amide, (6-37)amide, (7-37)amide, (8-37)amide, (7-37), (7-36)amide, (7-35), (7-20)を投与し, 流出液中のインスリン及びグルカゴンをRIAにて測定した。

3) 雑犬の大伏在静脈に留置したカニューレより GLP-1 (7-36) amide を投与し、投与前後の血糖を glucose oxidase 法にて、また血漿インスリン及びグルカゴンを RIA にて測定した。

4) Wister 系の正常及びストレプトゾトシン糖尿病ラットを用い、膵臓灌流液中に GLP (7-36) amide 及び GIP を投与し、流出液中のインスリン及びグルカゴンを RIA にて測定した。又、一部の糖尿病ラットはインスリンを注射して血糖を正常にした後、同様の膵臓灌流実験を行った。

〈結 果〉

1) GLP-1 (7-37) はグルカゴン及びソマトスタチン分泌を抑制し、その作用はグルカゴンより強力であった。又、GLP-1 (7-37) とグルカゴンはそれぞれの分泌を互いに抑制した。

2) 7 位のアミノ酸であるヒスチジンの存在が、インスリン分泌刺激作用及びグルカゴン分泌抑制作用に重要であり、C 端のアミド化及び C 端の 2 個のアミノ酸の存在は、これらの活性には影響しなかった。

3) GLP-1 (7-36) amide はインスリン分泌を増加させることにより、ブドウ糖静注時の血糖上昇を抑制した。

4) GLP-1 (7-36) amide 及び GIP のインスリン分泌刺激作用は、正常ラットではブドウ糖濃度が高いほど強いが、糖尿病動物では逆に濃度に依存して減弱していた。

〈考 察〉

GLP-1 (7-36) amide はブドウ糖濃度依存性にインスリン分泌を刺激して血糖上昇を抑え、その活性には 7 位のヒスチジンの存在が重要であり、C 端の 2 個のアミノ酸やアミド化はあまり重要ではなかった。これらのことは Φ rscoy らの GLP-1 は腸管では GLP-1 (7-36) amide として存在しているとの報告とあわせ、GLP-1 (7-36) amide が GIP と同様に食後の血糖やインスリン分泌を調節するホルモンである可能性を強く示唆するものである。又、一部の糖尿病ではこれらのホルモンによる血糖やインスリン分泌調節機構に異常をきたしている可能性が示唆される。

審 査 の 要 旨

本研究は GLP-1 の各種ペプチドフラグメントを合成し、膵分泌に対する影響を詳細に検討を加えたものである。活性を示す様々なフラグメントのうちでも特に、GLP-1 (7-36) amide がブドウ糖濃度依存性にインスリン分泌を刺激する効果の強いことを見いだした。これは、GLP-1 (7-36) amide が GIP とともにインスリン分泌を介して血糖の上昇を抑える消化管ホルモンである可能性を強く示唆するものである。一方、 β 細胞異常によるインスリン欠乏性糖尿病では GLP-1 (7-36) amide による血糖調節に異常をきたしていることも明らかにされ、一部の糖尿病の病態生理の重要な機構に迫るもので、価値ある研究である。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。