

京都大学	博士 (医学)	氏 名	小 川 栄 一
論文題目	The effect of gastric inhibitory polypeptide on intestinal glucose absorption and intestinal motility in mice (マウスにおける gastric inhibitory polypeptide の小腸ブドウ糖吸収および小腸運動に及ぼす影響)		
(論文内容の要旨)			
Gastric inhibitory polypeptide (GIP)は主に近位小腸に存在するK細胞から食事摂取により分泌され膵β細胞からのインスリン分泌を増強するインクレチンである。GIP受容体は小腸にも存在することが報告されているが、小腸におけるGIPの作用は不明な点が多い。本研究では、外因性にGIPを投与した際に小腸でのブドウ糖吸収量が変化するかどうか検討することを目的とした。また小腸運動の活動性上昇は、小腸の管腔内容物に存在する食塊の良好な攪拌をもたらし、栄養素の吸収を促進することが広く知られている。そこで外因性にGIPを投与した際の小腸運動の変化も併せて検討した。方法として、in vivoでの小腸灌流法を用いた実験を野生型マウスを用いて行い、GIPの小腸ブドウ糖吸収量への影響を検討したところ、腹腔内GIP投与は濃度依存性に小腸でのブドウ糖吸収を抑制した。小腸運動の影響をうけない実験方法であるin vitroでの「反転小腸への¹⁴C標識ブドウ糖の取り込み測定法」を用いた検討においては、GIP投与は小腸におけるブドウ糖取り込み量を変化させなかった。GIPの小腸運動への影響を評価するためにin vivoでの「非吸収マーカー法」によるintestinal transit rateの測定実験を行ったところ、腹腔内GIP投与はintestinal transit rateを低下させ小腸運動を抑制した。以上の結果から、外因性GIP投与は小腸運動を抑制し、ブドウ糖吸収を抑制すると考えられた。 次にGIPが小腸運動を抑制しブドウ糖吸収を抑制する作用機序について検討した。GLP-1 投与が小腸運動を抑制することが知られており、GIPによる小腸運動抑制機序にGLP-1 を介した経路が関与している可能性がある。そこでGLP-1 受容体欠損マウスを用いて、前述の小腸灌流実験およびintestinal transit rate測定実験を行なったところ、腹腔内GIP投与は、野生型マウスを用いた場合と同様に、小腸ブドウ糖吸収ならびにintestinal transit rateを抑制し、GLP-1 を介する経路が、GIPによるintestinal transit rate抑制作用ならびに小腸ブドウ糖吸収抑制作用に関与しないことが明らかになった。一方、「GIPがsomatostatin (SST) 分泌を刺激すること」、「SSTがintestinal transit rateを抑制すること」が知られており、GIPによる小腸運動抑制機序にSSTを介した経路が関与している可能性がある。そこで野生型マウスを用いてSST受容体拮抗薬であるcyclosomatostatinを前投与した条件下で、小腸灌流実験およびintestinal transit rate測定実験を行ったところ、腹腔内GIP投与は小腸でのブドウ糖吸収抑制作用およびintestinal transit rate抑制作用を惹起しなかった。さらにSSTそのものの腹腔内投与は、野生型マウスを用いた小腸灌流実験およびintestinal transit rate測定実験において、ブドウ糖吸収とintestinal transit rateをそれぞれ抑制した。「反転小腸への¹⁴C標識ブドウ糖の取り込み測定法」を用いた実験においては、SSTの投与は小腸におけるブドウ糖取り込み量を変化させず予想どおりの結果であった。GIP腹腔内投与前ならびにGIP腹腔内投与 20 分後に尾静脈より採血し、血漿中GIP濃度ならびに血漿中SST濃度をELISA法で測定したところ、GIP、SSTともに有意な上昇を示し、GIP投与がSST分泌を刺激することが示された。 以上の結果から、外因性 GIP 投与は GLP-1 を介する経路ではなく、SST が関与する経路を介して小腸運動を抑制し、その結果ブドウ糖吸収抑制作用を発揮する可能性が示唆された。			

(論文審査の結果の要旨) Gastric inhibitory polypeptide (GIP)は主に近位小腸に存在する K 細胞から分泌され膵β細胞からのインスリン分泌を増強するインクレチンであるが、小腸における GIP の作用は不明な点が多い。申請者は GIP 投与が小腸ブドウ糖吸収および小腸運動に及ぼす影響について検討した。 野生型マウスを用いた小腸灌流実験において、腹腔内GIP投与は濃度依存性に小腸ブドウ糖吸収を抑制し、小腸運動の指標であるintestinal transit rate(ITR)を抑制した。同様の効果はGLP-1 受容体欠損マウスにおいても認められた。小腸運動の影響をうけない実験方法であるin vitroでの反転小腸への¹⁴C標識ブドウ糖の取り込み測定法を用いた検討において、野生型マウスから摘出した反転小腸へのGIP暴露はブドウ糖取り込み量を変化させなかった。野生型マウスにおいてsomatostatin (SST) 受容体拮抗薬を前投与した条件下での腹腔内GIP投与は、小腸ブドウ糖吸収抑制作用およびITR抑制作用を示さなかった。さらに野生型マウスにおいて腹腔内SST投与は小腸ブドウ糖吸収を抑制し、ITRを抑制した。 以上の結果から、GIP 投与は GLP-1 を介する経路ではなく、SST が関与する経路を介して小腸運動を抑制し、ブドウ糖吸収抑制作用を発揮する可能性が示唆された。 以上の研究は小腸における GIP 作用の役割の解明に貢献し、糖尿病学の発展に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成23年4月4日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。
