

72 消化管グルカゴン関連ペプチドと糖尿病、肥満との関連	北村 忠弘
------------------------------	-------

【目的】 糖尿病領域において、DPP4 阻害薬や GLP-1 受容体作動薬などの臨床応用に伴って、GLP-1 とグルカゴンに注目が集まっているが、プログルカゴンからはグルカゴン、GLP-1 以外にも複数のペプチドホルモン（図参照）が産生されており、これらがグルカゴンの正確な測定を困難にさせてきた。そこで、筆者らが開発した質量分析を用いたグルカゴン測定法（LC-MS/MS）及び、サンドイッチ ELISA で種々の病態におけるグルカゴン濃度を再評価した。また、グルカゴン関連ペプチドが消化管のどの細胞から分泌されているかについても未解明であり、組織学的に検討する必要がある。

【方法】 まず、LC-MS/MS とサンドイッチ ELISA の測定値に良好な相関が認められるか評価した。次に、これらの測定系を用いて、健常者や糖尿病患者で食後の血中グルカゴン濃度変化を解析した。また、LC-MS/MS とサンドイッチ ELISA で測定値に解離が認められる症例も検討した。オキシントモジュリン測定系の開発、並びに種々のグルカゴン関連ペプチド分泌細胞の組織学的解析も行った。

【結果】 食後の血中グルカゴン濃度の変化は従来考えられていたものとは異なり、タンパク質成分によって上昇することが明らかとなった。また、糖負荷後はグルカゴン濃度が低下したが、2 型糖尿病の病態ではこの低下が遅れることも判明した。一方、膵臓摘出では現行のサンドイッチ ELISA と LC-MS/MS の測定値に大きな解離が認められ、恐らくグリセンチンによる交叉反応の可能性が考えられたことから、さらに高特異性のグルカゴンサンドイッチ ELISA の開発が必要と考えられた。また、オキシントモジュリンに関しても、引き続き特異的な測定系の開発途中である。一方、グルカゴンに関連するペプチドホルモンが消化管のどの細胞から分泌されているかについても未解明であり、これらのペプチドに対する様々な抗体を用いた組織免疫染色に関しても現在検討中である。今後の本研究の継続によって、糖尿病や肥満に対する新しい治療標的の同定、並びに新しい治療法の開発につながることを期待している。

膵臓と消化管におけるプログルカゴンから産生されると予想されるホルモン

