

脂質が消化管ホルモンの分泌を促進する仕組み

1. 発表者：

原田 一貴（東京大学 大学院総合文化研究科 広域科学専攻 博士課程2年）
北口 哲也（早稲田バイオサイエンスシンガポール研究所 主任研究員（研究当時））
神谷 泰智（東京大学 大学院総合文化研究科 広域科学専攻 修士課程2年（研究当時））
Kyaw Htet Aung（国立成育医療研究センター 薬剤治療研究部 実験薬理研究室 研究員（研究当時））
中村 和昭（国立成育医療研究センター 薬剤治療研究部 実験薬理研究室 室長）
太田 邦史（東京大学 大学院総合文化研究科 広域科学専攻 教授）
坪井 貴司（東京大学 大学院総合文化研究科 広域科学専攻 准教授）

2. 発表のポイント：

- ◆脂質の一種であるリゾフォスファチジルイノシトール（LPI）が、消化管ホルモンの一種グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）の分泌を促進することを発見しました。
- ◆細胞を生きたまま観察できる顕微鏡技術を用いて、GLP-1が分泌される過程を明らかにしました。
- ◆GLP-1はインスリンの分泌を促すホルモンであるため、本成果は糖尿病に対する新規治療法の開発に貢献すると考えられます。

3. 発表概要：

脂質の一種であるリゾフォスファチジルイノシトール（lysophosphatidylinositol: LPI）は、肥満や糖尿病の患者で血中濃度が上昇することが知られており、その受容体である GPR55 は膵臓β細胞からのインスリン分泌に関与しています。しかし、小腸から分泌されてインスリンの分泌を促進するグルカゴン様ペプチド-1（glucagon-like peptide-1: GLP-1）の分泌に、LPIがどのように関わっているかは不明でした。

本研究では、GLP-1を分泌する小腸内分泌L細胞由来の培養細胞、またマウスから採取した小腸組織において、LPIの投与によりGLP-1の分泌が増加することを見出しました。さらに、細胞内のCa²⁺や膜動態を生きたまま観察できる顕微鏡技術により、LPIがGLP-1の分泌を引き起こす詳細な過程が明らかとなりました。

以上の結果より、LPIが小腸内分泌L細胞からのGLP-1分泌を促進することが示唆されました。GLP-1は、インスリン分泌の促進や食欲抑制などの作用を有しています。本研究で示されたLPIとGLP-1分泌の関連の発見により、GLP-1分泌機構の解明が進み、糖尿病の新規治療法開発に結び付く可能性があります。

4. 発表内容：

■背景

リゾフォスファチジルイノシトール（lysophosphatidylinositol: LPI）は、リズリン脂質（注1）と呼ばれるリン脂質分子の一種です。LPIは細胞の移動や開口分泌に関与しており、また肥満や糖尿病患者において血中濃度が上昇することが知られています（図1）。さらに、LPIを感受するとされるGタンパク質共役型受容体（注2）であるGPR55は、膵臓β細胞においてインス

リン分泌に関与することが知られており、LPI や GPR55 が血糖値制御に重要な役割を担っている可能性が考えられます。しかし、小腸から分泌されるグルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide-1: GLP-1) と、LPI や GPR55 の関連性は未解明でした。

GLP-1 は、小腸下部の上皮に分布する小腸内分泌 L 細胞から分泌されるホルモンです (図 2)。消化管内の栄養素や腸内細菌代謝産物、小腸に分布する神経由来の神経伝達物質や血液中のホルモンなど、様々な物質が小腸内分泌 L 細胞に作用し、GLP-1 の分泌を制御しています。分泌された GLP-1 は、膵臓 β 細胞に作用してインスリン分泌を促進し、また神経系へ作用して食欲を抑制します。本研究では、この GLP-1 の分泌に LPI や GPR55 が関与しているのではないかと考えました。

■内 容

マウス小腸内分泌 L 細胞株 GLUTag 細胞に LPI を投与すると、細胞内でホルモン分泌の引き金となる Ca^{2+} 濃度が上昇し、GLP-1 の分泌量が増加することを見出しました (図 3)。GLP-1 の分泌増強効果は、マウスから採取した小腸組織においても認められました。また、GLUTag 細胞において GPR55 が発現しており、GPR55 の阻害や RNA 干渉法 (注 3) による発現抑制を行うことで、LPI 投与に伴う Ca^{2+} 濃度の上昇が部分的に抑制されました。

さらに、イオンチャネル (注 4) の一種である transient receptor potential cation channel subfamily V member 2 (TRPV2) チャネルを阻害、または発現抑制すると、LPI 投与に伴う Ca^{2+} 濃度の上昇および GLP-1 分泌が抑制されました。この TRPV2 の動態を詳しく調べるため、TRPV2 に蛍光タンパク質 GFP を融合させて GLUTag 細胞に導入し、細胞膜直下の蛍光を観察できる全反射蛍光顕微鏡 (注 5) を用いて観察を行いました。すると、LPI の投与に伴って細胞膜の蛍光強度が上昇しており、TRPV2 が細胞膜へ移行していることが示唆されました (図 4)。またこの反応は、GPR55 の阻害によって部分的に抑制されました。

以上の結果から、LPI は GPR55 に作用することに加え、TRPV2 の細胞膜への移行を促して活性化することで、小腸内分泌 L 細胞からの GLP-1 分泌を促進していると考えられます。

■影響・波及効果

GLP-1 はインスリン分泌の促進や食欲の抑制といった作用を持つため、糖尿病の新規治療薬の標的候補として注目されています。今回 LPI や GPR55 と GLP-1 分泌の関連が明らかになったことで、GLP-1 分泌機構の詳細な解明が進めば、新たな糖尿病治療法の開発に貢献できると考えられます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Journal of Biological Chemistry」 (オンライン速報版 2017 年 5 月 22 日)

論文タイトル：Lysophosphatidylinositol-induced activation of the cation channel TRPV2 triggers glucagon-like peptide-1 secretion in enteroendocrine L cells

著者：Kazuki Harada, Tetsuya Kitaguchi, Taichi Kamiya, Kyaw Htet Aung, Kazuaki Nakamura, Kunihiko Ohta, Takashi Tsuboi* (*責任著者)

DOI 番号：10.1074/jbc.M117.788653

アブストラクト URL：http://www.jbc.org/content/early/2017/05/22/jbc.M117.788653.abstract

6. 問い合わせ先：

東京大学 大学院総合文化研究科 広域科学専攻 生命環境科学系
准教授 坪井 貴司 (つばい たかし)

〒153-8902 東京都目黒区駒場 3 丁目 8 番地 1 号

Tel: 03-5465-8208

E-mail:takatsuboi [アットマーク] bio.c.u-tokyo.ac.jp

(メールアドレスの [アットマーク] は@に置き換えてください。)

7. 用語解説：

(注1) リゾリン脂質

リン酸とグリセロール骨格に炭化水素鎖が結合したリン脂質のうち、炭化水素鎖が1本のみ結合したもの。細胞膜を構成するリン脂質の多くは、炭化水素鎖が2本結合している。

(注2) G タンパク質共役型受容体

細胞に到達する様々な刺激物質を感知する受容体の一種。細胞膜を7回貫通する構造をもち、細胞内の末端に三量体 G タンパク質という3つのタンパク質が結合している。受容体に対する特異的な刺激物質 (リガンド) が結合すると、三量体 G タンパク質が活性化して細胞内でのシグナル伝達を引き起こす。

(注3) RNA 干渉法

目的遺伝子のメッセンジャーRNA 配列に相補的な二本鎖 RNA を細胞に導入し、その遺伝子の発現を抑制する手法。

(注4) イオンチャネル

細胞膜上に存在し、様々な金属イオンを透過するタンパク質。イオンチャネルの種類により、透過するイオンの種類や透過条件が異なる。

(注5) 全反射蛍光顕微鏡

レーザー光を試料の下方から全反射する角度で照射し、全反射に伴って試料側へ発生するエバネッセント光を励起光とする顕微鏡。エバネッセント光はガラス面から 100 nm 程度のごく狭い領域にのみ発生するため、ガラス面に接着した細胞を観察すると、細胞膜近傍の蛍光のみを検出できる。

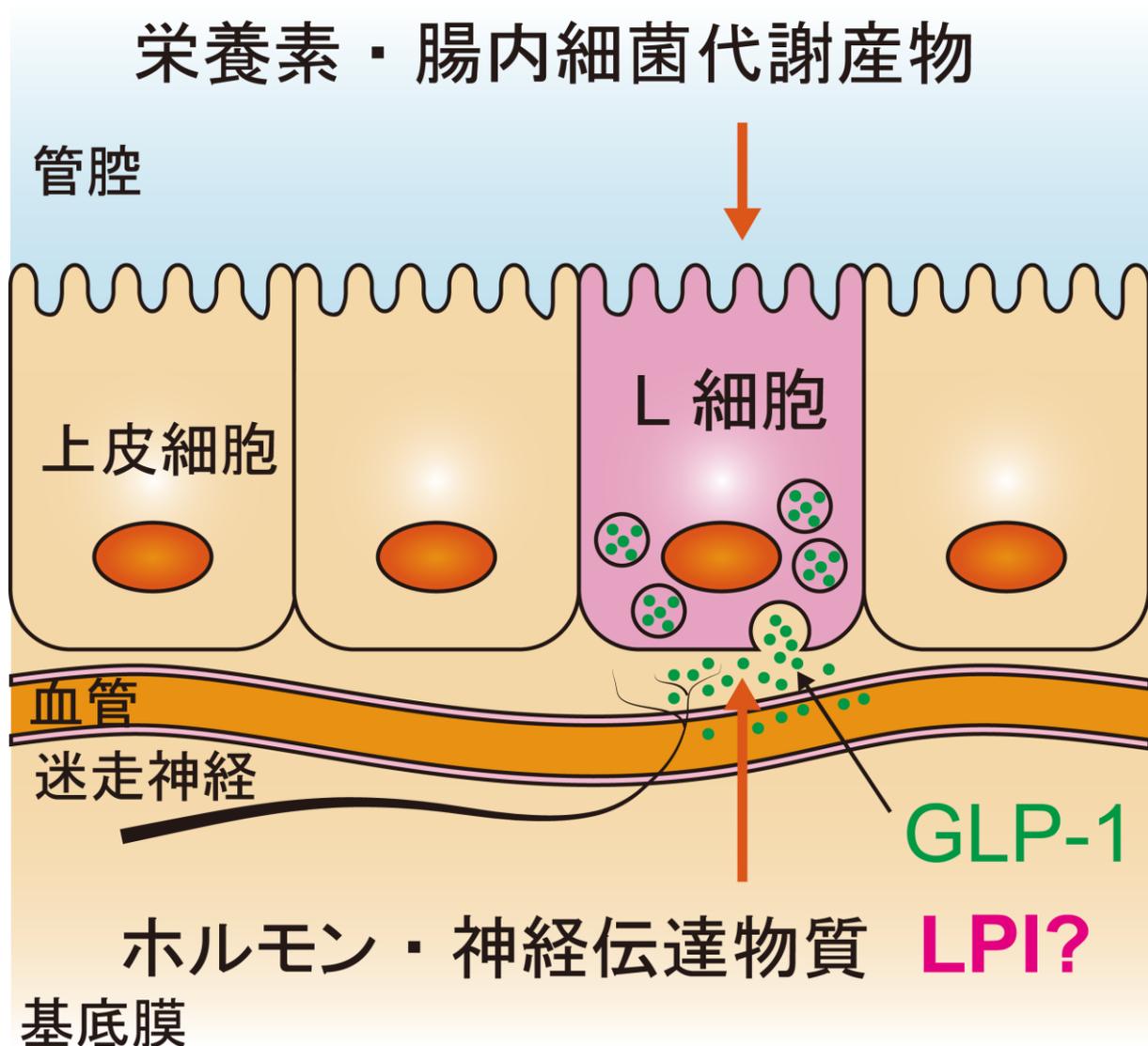


図2. 小腸内分泌L細胞とGLP-1の機能

小腸内分泌L細胞は小腸上皮に少数存在し、GLP-1を分泌する。GLP-1は膵臓β細胞に作用しインスリン分泌を促進するほか、神経系に作用し食欲を抑制する。GLP-1の分泌は、消化管管腔由来の栄養素や腸内細菌代謝物、また血管や神経由来のホルモン、神経伝達物質により制御されている。

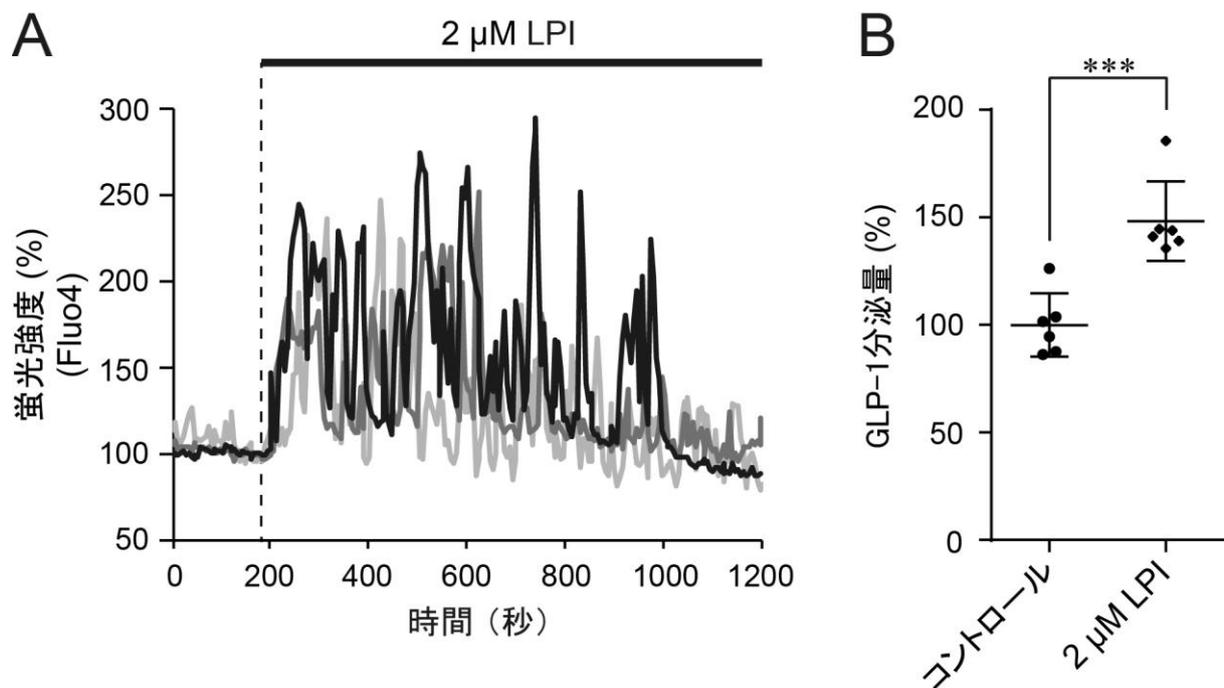
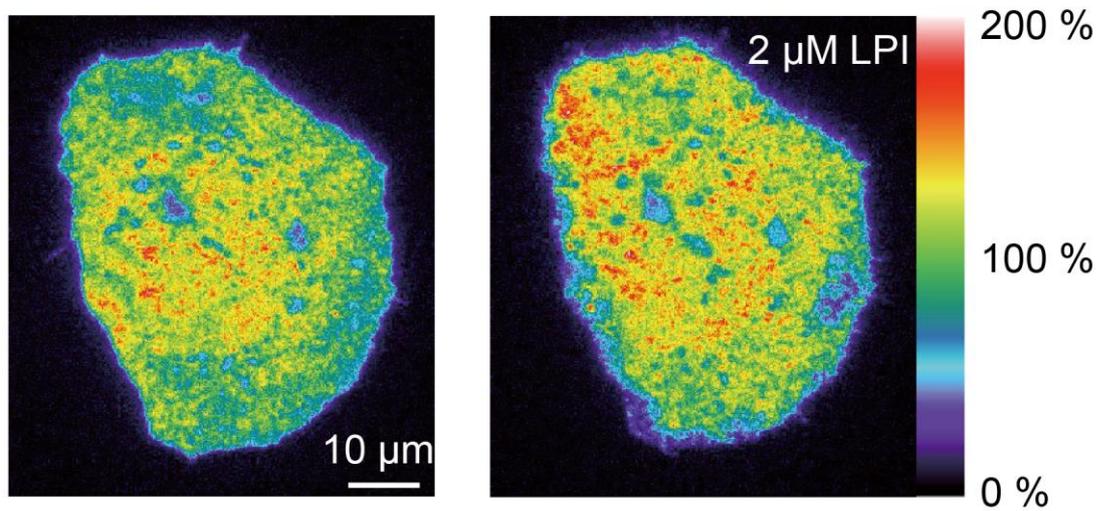


図 3. LPI による細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇と GLP-1 分泌

- (A) GLUTag における、LPI 投与時の代表的な細胞内 Ca^{2+} 濃度変化。GLUTag 細胞にカルシウム感受性蛍光色素 Fluo4-AM を導入し、その蛍光強度変化を蛍光顕微鏡で観察した。
- (B) LPI 投与時の GLUTag 細胞からの GLP-1 分泌量。データは平均 \pm SD。試行回数 6 回。*** は $P < 0.001$ を示す。

(Lysophosphatidylinositol-induced activation of the cation channel TRPV2 triggers glucagon-like peptide-1 secretion in enteroendocrine L cells. Harada et al., *Journal of Biological Chemistry*, 2017, doi/10.1074/jbc.M117.788653 より一部改変)

A



B

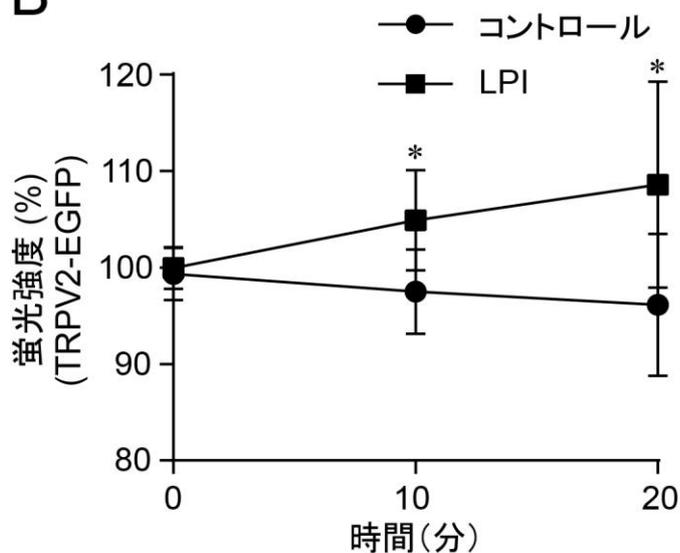


図4. LPI投与時の細胞膜上のTRPV2動態の観察

(A) 蛍光タンパク質 GFP 融合型の TRPV2 を導入した GLUTag 細胞に、LPI を投与した際の全反射蛍光顕微鏡による疑似カラー画像。左：0 分、右：20 分。

(B) LPI 投与時の GFP 融合型 TRPV2 の蛍光強度変化。データは平均±SD。細胞数 6 以上。* は $P < 0.05$ を示す。

(Lysophosphatidylinositol-induced activation of the cation channel TRPV2 triggers glucagon-like peptide-1 secretion in enteroendocrine L cells. Harada et al., *Journal of Biological Chemistry*, 2017, doi/10.1074/jbc.M117.788653 より一部改変)