

## オステオカルシンによる代謝の改善とその性差 : イ ンクレチンの関わり

安武, 雄

<https://hdl.handle.net/2324/1500608>

---

出版情報 : 九州大学, 2014, 博士 (歯学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 : やむを得ない事由により本文ファイル非公開 (3)



氏名	安武 雄			
論文名	オステオカルシンによる代謝の改善とその性差 ーインクレチンの関わりー			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	西村 英紀
	副査	九州大学	教授	山下 喜久
	副査	九州大学	教授	中西 博

### 論文審査の結果の要旨

骨基質タンパクであるオステオカルシン(OC)には3つのグルタミン酸がカルボキシル化された GlaOC と、非あるいは低カルボキシル化状態の GluOC という2つの形態がある。GluOC にはホルモンとしての機能があり、インスリン分泌を促す。一方、インクレチンのひとつである glucagon-like peptide-1 (GLP-1) は摂食刺激により腸内分泌細胞から分泌され、インスリン分泌を促進する。申請者は GluOC の受容体である GPRC6A が、マウスの小腸上皮細胞の内腔側と基底膜側に発現していることを明らかにし、一部では GLP-1 との共局在も観察した。腸内分泌細胞株である STC-1 細胞は GluOC によって濃度依存的に GLP-1 を分泌したが、GlaOC にはそのような効果を認めなかった。マウスに GluOC を腹腔内投与すると濃度依存的に血中 GLP-1 が上昇したが、GlaOC はやはり無効であった。経口投与でも同様であったが、GlaOC が部分的に有効になった。血中インスリンも GluOC によって増加したが、この作用は dipeptidylpeptidase IV 阻害薬によって増強され、GLP-1 受容体拮抗ペプチドによって阻害された。GluOC の静脈内投与でも血清 GLP-1 やインスリン濃度が増加した。これらの結果から GluOC は GPRC6A を介して腸からの GLP-1 分泌を促進し、インスリン分泌に至るという経路を見出した。次に、GluOC を継続的に経口投与し、全身の代謝に対する影響を調べた。通常食で飼育したマウスに GluOC を長期投与した結果、空腹時血糖の低下および耐糖能の改善を認めたが、インスリン抵抗性に変化を認めなかった、さらに、膵臓の細胞が増加し、空腹時血清インスリン濃度も増加した。また、経口投与された GluOC は小腸に達し、24 時間後でも検出可能であることを示した。GluOC の一部は血中にも取り込まれ、腸管内腔からに加えて、循環血中からも作用して GLP-1 の濃度を上昇させるものと考えられた。一方で、GluOC が及ぼす効果には雌雄差が見られ、雄性マウスでは GluOC の経口投与が必ずしも有効でないことが分かった。GluOC を長期経口投与した雄性マウスでは、インスリン抵抗性が悪化する傾向にあったが、精巣を摘出したマウスでは雌と同様に耐糖能の改善を認めた。以上から、本研究では経口投与した GluOC は、一部は血中にも取り込まれ、小腸で内腔側並びに基底膜側から作用して GLP-1 の分泌を促して糖代謝を改善するものの、その効果には性差があることを明らかにした点に新規性がある。よって本論文は博士(歯学)の学位授与に値する。