



骨が全身の代謝を改善 オステオカルシンによるインスリン分泌の新しい経路を発見

概要

九州大学大学院歯学研究院口腔細胞工学分野の平田雅人主幹教授と溝上顕子 日本学術振興会特別研究員・RPD^{※1}は、骨の細胞が作るオステオカルシンが GLP-1(インクレチンの1種)の分泌を促すことを、マウスを使った実験で明らかにしました。

近年、オステオカルシンは膵臓からインスリン^{※2}分泌を促し、血糖値を下げて全身の代謝を活性化すると注目されています。一方、インクレチン^{※3}の1つである GLP-1 は食事の際に小腸から分泌され、インスリンの分泌を促して食後の血糖上昇を抑えます。

今回、オステオカルシンが膵臓への直接作用に加えて、インクレチンを介してインスリン分泌を促すことを初めて明らかにしました。静脈内や腹腔内に注射することで効果を発揮しますが、過剰量になると効果が減じます。しかし、簡単な経口投与によっても効果が現れます。この場合は効果が減じる程の過剰量になりにくいことも明らかになりました。

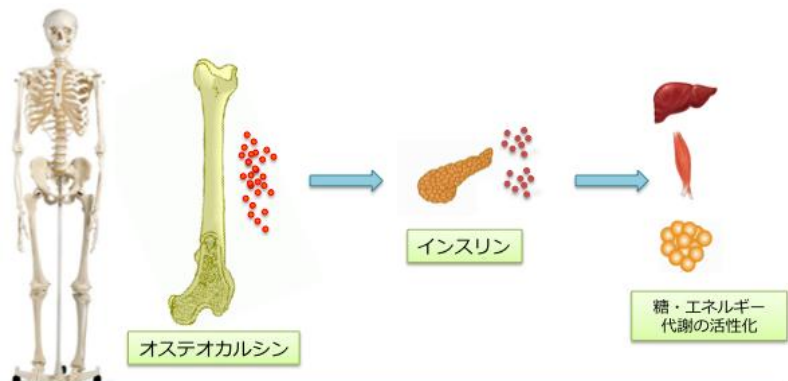
これらのことから、オステオカルシンが肥満・メタボリックシンドロームの予防や治療に新しい戦略をもたらす可能性も期待されます。

この研究成果は、2013年2月20日に米国オンライン科学誌「PLOS ONE」に掲載されました。

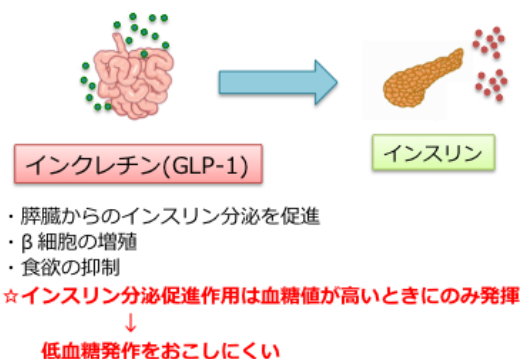
背景

骨の細胞が作るオステオカルシンは、血糖値やエネルギー代謝の調節に重要な役割を果たしています。

オステオカルシンの大部分は骨中に埋もれていますが、僅かな量が抜け出て血中を循環しています。そのオステオカルシンが膵臓β細胞に作用してインスリンの分泌を促します。分泌されたインスリンは、筋肉、脂肪細胞などに働きかけて、血糖値を下げ、エネルギー代謝を助ける働きをします。2型糖尿病は、これらの組織がインスリンに適切に反応できず、血糖値を下げるができなくなって発症します。オステオカルシンはインスリンが作用する細胞に働きかけてインスリン感受性^{※4}を改善することも知られています。

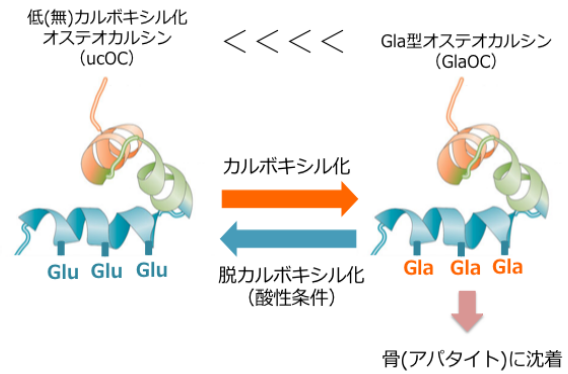


全身には約 200 個の骨があり、体を支えている。しかし、ホルモンを分泌し、全身の代謝を活性化する内分泌器官でもある。



一方、インクレチン (GLP-1、GIP など) も、インスリン分泌を促すホルモンとして知られています。インクレチンは、食事を摂取することによって小腸から分泌されます。インクレチンのインスリン分泌作用は血糖値があるレベル以上でないと発揮されないため、低血糖発作を起こしにくい糖尿病治療薬として、インクレチンの血中濃度を高める薬剤が最近注目を集めています。更にインクレチンにはβ細胞の増殖を促したり、胃内容物の排出を抑制したり、食欲を抑えるといった働きもあり、注目されています。

オステオカルシンには2種類の型があります。1つはγカルボキシラーゼによってカルボキシル化^{※5}された型（Gla型オステオカルシン、GlaOC）で、この型が圧倒的に多く、アパタイトと結合して骨に埋もれています。わずかな量がカルボキシル化を逃れて低（無）カルボキシル化状態のオステオカルシン（ucOC）として存在します。GlaOCは酸性下でucOCに変わります。



研究グループは、ucOCが直接小腸に作用してインスリン分泌を促す経路も存在するのではないかという仮説のもとで研究を進めました。

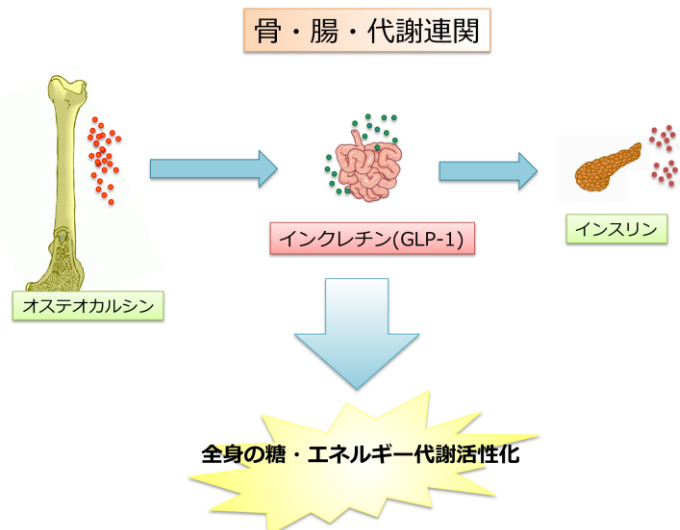
■内容

マウスの腸管を調べたところ、小腸内腔の上皮細胞にはucOCの受容体であるGPCR6aが存在していることがわかりました。

そこで始めに、マウス小腸上皮細胞由来細胞株、STC-1細胞^{※6}で調べたところ、ucOCによって濃度依存的にGLP-1分泌が促進されました。ただし、ucOCの濃度が過剰になると分泌は起こりませんでした。また、GlaOCには低濃度でもGLP-1分泌促進作用は認められませんでした。

次に、マウスの腹腔内や静脈内にucOCを注射すると、血中GLP-1濃度が上昇しましたが、過剰量の注射は無効でした。また、GlaOCでは、少量でもそのような効果は認められませんでした。この結果はSTC-1細胞で調べた結果と同じでした。ucOCを経口投与しても、注射と同様に血中GLP-1濃度の上昇が見られました。注目すべきは経口投与の場合、GlaOCでもucOCと同様に血中GLP-1濃度の上昇作用がみられたことです。GlaOCは、酸性環境下で脱カルボキシル化させることが知られていません。研究グループは、胃酸による胃内の酸性環境がGlaOCを脱カルボキシル化（ucOC）させたと考えられています。

これらの結果はucOCのGLP-1の分泌促進作用を示唆する一方で、ucOCには、膵臓β細胞に直接働きかけてインスリン分泌を促す働きも知られています。そこで、GLP-1受容体のアンタゴニスト^{※7}であるexendin(9-39)をマウスに事前投与して、GLP-1受容体を遮断した状態でオステオカルシンを投与し、インスリン分泌を調べました。その結果、GLP-1受容体を遮断しておくと、ucOCによる血中インスリン濃度の上昇は抑えられていました。したがって、オステオカルシンによるインスリン分泌効果の一部は、小腸から分泌されるGLP-1を介したものであるといえます。



実際に投与したオステオカルシンが体内に吸収され、血中オステオカルシン濃度を上昇させていることも確認しました。特に、GlaOCは、経口投与した際にucOCの血中濃度が上昇していました。これは、口から入ったGlaOCがucOCの形で体内に吸収され、循環することを意味しています。

以上のことから、ucOCは小腸に存在する受容体Gprc6aに作用して腸管からのGLP-1の分泌を促し、インスリンの分泌を促進していることが明らかになりました。

■効 果・今後の展開

オステオカルシン (ucOC) が低血糖を起こす危険性の少ない GLP-1 を介してインスリン分泌を促すことを明らかにしました。オステオカルシンは 49 個のアミノ酸から出来たペプチドで、これを大量に合成するのは困難です。しかし、骨中には GlaOC が約 0.4% の割合で存在し、比較的少量であるといえます。無効な GlaOC であっても経口投与すると有効な ucOC になることも分かりました。また、経口投与は注射とは違って投与方法が簡単です。加えて、注射では過剰量を入れると効果は無くなりますが、経口では無効になる程大量に吸収されませんでした。

GlaOC を含む骨成分を薬品あるいは食品・サプリメント等として摂取することで、全身の代謝活性化、ひいては糖尿病をはじめとするメタボリックシンドロームの症状改善につながる可能性があり、応用が期待されます。

【用語解説】

※¹RPD : Restart Postdoctoral Fellowship、日本学術振興会の特別研究員制度の一環として、子育て支援や学術研究分野における男女共同参画の観点から、優れた若手研究者が、出産・育児による研究中断後に円滑に研究現場に復帰できるように支援する事業で平成 18 年度から開始された。

※²インスリン:膵臓のβ細胞から分泌されるホルモんで、血糖値を低下させる唯一のホルモン。骨格筋、脂肪組織等に作用し、糖の取り込みを促す。

※³インクレチン: 食事の摂取に伴って腸管から血液中に分泌される消化管ホルモン。GLP-1 と GIP の 2 種類がある。いずれも膵臓からのインスリン分泌を促進するが、血糖値が低いときは作用しないため低血糖をおこしにくく、この血中濃度を高める薬剤が糖尿病の治療薬として注目されている。

※⁴インスリン感受性: インスリンに対して応答する能力。

※⁵カルボキシル化: オステオカルシンが持つ 3 つのグルタミン酸残基がγカルボキシラーゼによって修飾を受ける。カルボキシル化されることによって骨基質との親和性が高くなり、アパタイトと結合する。

※⁶STC-1 細胞: マウスの小腸上皮由来の細胞株。GLP-1 分泌能をもつ。

※⁷アンタゴニスト: 受容体に結合するが、作用を持たない。受容体が本来の相手分子と結合する部位を奪うため、結果として本来の作用を阻害する。拮抗薬、遮断薬。

【お問い合わせ】

九州大学大学院歯学研究院

主幹教授 平田 雅人

電話: 092-642-6317

FAX: 092-642-6322

Mail: hirata1@dent.kyushu-u.ac.jp