

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2490 号

Establishment of an enzyme-linked immunosorbent assay for mouse pancreatic polypeptide clarifies regulatory mechanism of its secretion from pancreatic  $\gamma$  cells

ELISA 法によるマウス膵ポリペプチド (PP) 測定系の確立と、それを用いた PP 分泌メカニズムの解明

齊藤 大祐 (さいとう だいすけ)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

膵ポリペプチド (PP) は、*Ppy* 遺伝子によってコードされる 36 アミノ酸残基からなるペプチドであり、膵 $\gamma$ 細胞から分泌される。これまで、PP の過剰投与により食欲の低下をもたらすことが報告されているが、PP の生理的役割や、PP の分泌を制御する分子メカニズムは不明である。その原因として PP を認識する抗体の特異性が充分でなく、PP 分泌を正確に検出することができる測定法が存在しなかったことが挙げられる。そこで、最近、我々は PP を特異的に認識するモノクローナル抗体を開発した。今回、この抗体を用いたサンドイッチ ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) による PP 測定法を新たに開発した。ELISA を用いたマウス膵島からの PP 分泌の測定および、新規に作製したレポーターマウスから単離した $\gamma$ 細胞内カルシウムイオン ( $\text{Ca}^{2+}$ ) 濃度の測定により、PP 分泌刺激因子および分泌機序の探索を行った。その結果、高濃度グルコース刺激は PP 分泌を誘導しなかった一方で、PP 分泌を誘導するアゴニストとして、コリン作動薬カルバコールおよびインクレチンであるグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (GIP) を同定した。この結果は、 $\beta$ 細胞からの GIP 誘導性インスリン分泌が血糖依存的であることとは異なり、 $\gamma$ 細胞では、低濃度グルコース下でも電位依存性カルシウムチャネルからの  $\text{Ca}^{2+}$ 流入を介して PP 分泌を誘導する、というユニークな機序が存在することを示唆する。