

学位論文要旨

学位授与申請者

大林 健人

題目：食事刺激による腸ホルモン GLP-1 分泌促進の迷走感覚神経を介した生理機能に関する研究

本研究では、生体内での役割が十分に解明されていない腸ホルモン GLP-1 (glucagon-like peptide-1) の機能を明らかにすることを目的とした。本研究では、新たな腸 GLP-1 分泌促進因子として、胃腸伸展刺激および特定のもち米品種を同定した。これら因子による腸 GLP-1 分泌促進が、腸と脳とを繋ぐ迷走感覚神経を賦活化することで間接的に脳へ作用し、飽満感の誘導と耐糖能の向上に寄与することを、マウスを用いた生体レベルでの実験系により明らかにした。

第1章 序論

肥満とそれに関連する代表的な疾患の2型糖尿病は、世界的に増加の一途を辿っている。インスリン抵抗性は、血糖値の上昇よりも前に発症する2型糖尿病の成因であるにも関わらず、未だ安全かつ有効な治療法は確立されていない。

近年、肥満と2型糖尿病に対して優れた治療効果を示す GLP-1 受容体作動薬が注目されている。GLP-1 受容体作動薬は、三大栄養素などの食事刺激によって分泌される腸ホルモン GLP-1 を鋳型とした薬剤である。内因性の GLP-1 はその血中半減期が2分と極めて短いために、生体内で安定な GLP-1 受容体作動薬が開発された。GLP-1 受容体作動薬によって肥満や糖尿病が改善されても、休薬すると著しくリバウンドすることが近年報告された。従って、治療薬だけでなく、食生活等の観点からも、肥満や糖尿病を改善・予防する技術の開発が求められている。

カロリーを有する三大栄養素以外に、カロリーゼロの希少糖である D-アルロースが腸 GLP-1 を強力に分泌促進させることが報告された。そして、この腸 GLP-1 分泌促進は、GLP-1 受容体作動薬とは異なり、腸近傍に分布する迷走感覚神経を刺激して脳へ作用し、食事のリズム異常を是正することで肥満を改善し、インスリン抵抗性を改善した。他方、希少糖でなく、私たちが日常的に摂取する食物によって分泌亢進される GLP-1 が、迷走感覚神経を活性化して上述の有益機能を駆動させているかについては、十分な研究が行われていない。

本研究では、一般的な食事因子である胃腸伸展ともち米に着目し、これらの腸 GLP-1 分泌促進作用および摂食・糖代謝調節作用、さらに生体機序としての迷走感覚神経の役割について、マウスを用いた生体レベルでの実験系にて検証することを目的とした。

第2章 胃腸伸展刺激による腸 GLP-1 分泌と迷走感覚神経を介した摂食・糖代謝調節作用

野菜や非精製食品などによるかさ高い食事は、飽満感の誘導や食後血糖上昇の抑制に関与することが報告されている。しかし、この有益な機能が物理的な胃腸伸展刺激とどのように関連し、どのような作用機序を有しているのかは明らかでない。

本研究では、胃内の酸性環境下でゲル状の気泡を形成し膨張するペクチン含有炭酸水 (ISF: inflating stomach formulation) を用いた非侵襲的な胃腸伸展技術にて、食後の胃腸伸展刺激の生理的役割と＜腸 GLP-1→迷走感覚神経→脳＞軸の関与を解析した。

C57BL/6J マウスへの ISF 胃内投与は、投与1時間後、胃および近位小腸を強く伸展させ、門脈血中の GLP-1 濃度を有意に増加させ、迷走感覚神経および延髄孤束核における神経活性化マーカー (pERK1/2) の発現を有意に増加させた。そして、ISF 単回胃内投与は、嫌悪感なく摂食量を低減させ、さらにインスリン作用を高めて耐糖能を改善した。ISF の摂食抑制効果は GLP-1 受容体阻害剤 (Exendin(9-39)) の前投与または迷走感覚神経の化学的除神経によって部分的に消失し、ISF の耐糖能向上効果は完全に消失した。マウスへの高脂肪食給餌は、非活動期 (明期) の過食を介した肥満を誘導するが、このマウスへ ISF を明期開始時に毎日10日連続投与すると、明期過食が是正され、肥満、内臓脂肪蓄積、脂肪肝が有意に改善された。

以上より、ISF による物理的な胃腸伸展刺激が、＜腸 GLP-1 分泌→迷走感覚神経→脳＞軸を介し

て、過食の是正と食後血糖上昇の抑制に寄与することを発見した。この成果は、かさ高い食事が有する有益機能に、＜腸 GLP-1 分泌→迷走感覚神経→脳＞軸を介した生理作用が関与する可能性を示す。

第3章 もち米による腸 GLP-1 分泌促進と迷走感覚神経を介した耐糖能向上作用

もち米は、日本の祝い事や季節の節目の行事の際に食される、和食文化を支える重要な食材である。しかし近年、もち米食品は洋菓子などに取って代わられる傾向があり、さらに、もち米が食後血糖値を上昇させやすい食品として認識されることで、健康志向が高まる現代において敬遠される傾向がある。一方、公表されている米の食後血糖上昇指数 (Glycemic index: GI 値) を調べると、うるち米 (米飯) は 73 前後で一定であるのに対し、もち米 (おこわや切り餅) は 48-94 と幅広く、もち米は必ずしも高 GI 食品ではないことが示唆されている (Atkinson FS et al., *Am J Clin Nutr.*, 2021)。さらに、もち米の主成分であるデンプンの 100% が枝分かれの多い構造をした高分子化合物のアミロペクチンであるが、これが品種の違いによって構造が異なることが分かっている。従って、もち米は、品種の違いによっては血糖上昇を抑制する機能を有する可能性が示されているが、もち米品種を超えて糖代謝に対する効果とその作用機序を検討した研究はこれまでにない。

本研究では、遺伝的背景の異なる 7 種のもち米品種 (清水糯、羽二重糯、Khao ha noi、アネコモチ、赤糯、におい糯、紅血糯) と 3 種のうるち米品種 (ヒノヒカリ、きらら 397、ななつぼし) を対象に、マウスを用いて食後血糖上昇反応の低い米品種を探索した。そして、食後血糖上昇反応の低いもち米の腸 GLP-1 分泌能力を検証し、血糖値調節機能における＜腸 GLP-1→迷走感覚神経→脳＞軸の関与を検討した。

糖質量を 2 g/kg に統一した米水溶液をマウスに単回胃内投与し、その後の血糖変化を経時的に測定した。うるち米 3 品種は全て同程度の高い血糖上昇反応を示した一方で、もち米 7 品種は低いものから高いものまで幅広い血糖上昇反応を示した。その中で、アネコモチが最も低い血糖上昇反応を示し、2 番目は羽二重糯であった。アネコモチや羽二重糯の胃内投与は、うるち米のヒノヒカリと比較して、血中 GLP-1 濃度を上昇させ、血中インスリン濃度はむしろ低下させた。そして、これらの低い血糖上昇反応は、GLP-1 受容体の薬理的阻害、もしくはノックアウトによって完全に消失した。従って、アネコモチや羽二重糯は、GLP-1 分泌促進によってインスリン作用を高めることで血糖上昇反応を抑制していることが示唆された。さらに、GLP-1 受容体が発現する迷走感覚神経のうち、上部小腸と肝門脈を強く支配する迷走神経共通肝臓枝の感覚神経をカプサイシン塗布により局所的に機能障害させると、アネコモチの低い血糖上昇反応は完全に消失した。

以上の結果より、アネコモチや羽二重糯といった一部のもち米が、強い腸 GLP-1 分泌能を有し、この GLP-1 分泌促進が迷走感覚神経を強く活性化することで、低い血糖上昇反応を示すことを明らかにした。さらに、GLP-1 分泌を刺激するもち米中の成分が今後明らかとなることで、糖尿病の予防に役立つ機能を有するもち米の品種改良に繋がることが期待される。

第4章 総括と結論

本研究では、胃腸伸展刺激やアネコモチなどによる腸 GLP-1 分泌促進が、迷走感覚神経を介して脳へ作用し、飽満感を誘導すると共に、インスリン作用を増強することで食後血糖の上昇を抑制することを明らかにした。この作用は、先行研究で報告された GLP-1 分泌促進成分: D-アルロースで示された生理機能およびその作用機序と類似であった。従って、様々な食事刺激による腸 GLP-1 分泌促進は、現代病である肥満や 2 型糖尿病に対する有効な予防法や改善法となる可能性を示している。

近年のヒトを対象とした研究では、肉や魚、ホエイプロテインなど GLP-1 分泌を強く促す食品の摂取も、満腹感の誘導や食後血糖上昇の抑制に寄与することが報告されており、マウスを用いた本研究の成果と類似している。一方で、これら GLP-1 分泌促進による効果は、肥満や 2 型糖尿病を劇的に改善する GLP-1 受容体作動薬による治療効果には及ばない。しかし、腸 GLP-1 分泌促進は、GLP-1 受容体作動薬とは異なり、迷走感覚神経賦活化によって特有の脳神経系を賦活化することで特有の効果を発揮している可能性がある。実際に、GLP-1 受容体作動薬では認められないインスリン作用の増強効果が、GLP-1 分泌促進因子である胃腸伸展刺激やもち米の摂取で認められた。この特有の有益機能は、GLP-1 受容体作動薬の治療後の断薬後に有効活用することで、急激なリバウンドを防ぐ可能性がある。

意識に上らない迷走感覚神経を電気刺激装置を用いて刺激する治療法は、てんかんなどの神経疾患や肥満や糖尿病などの代謝性疾患に加え、うつ病などの精神疾患の治療にも有効であることが報

告されている。本研究成果は、腸 GLP-1 分泌を促進させる食事因子が迷走感覚神経の活性化法として機能する可能性を示しており、効率的な食事方法の確立が様々な脳機能・代謝疾患の予防や治療に活用できる可能性がある。今後、さらなる基礎・応用研究を進めることで、科学的根拠に基づく食事法が構築され、それが人々の健康と Well-being の向上に寄与する技術となることが期待される。