

【審査結果の要旨】

本論文は、生体内での役割が十分に解明されていない食後分泌腸ホルモンの glucagon-like peptide-1 (GLP-1) の生理的な機能を明らかにすることを目的としたものである。本論文では、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。そして、これらによって分泌促進された GLP-1 は、腸と脳とを繋ぐ迷走感覚神経の賦活化を介して脳に作用して飽満感を誘導、そして、全身の糖代謝の指標となる耐糖能を向上させることを、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ものである。

第1章では、肥満者数や2型糖尿病罹患患者数が世界規模で増加し続けている社会的背景を取り上げ、肥満や2型糖尿病の治療薬として近年注目されている GLP-1 受容体作動薬の優れた治療効果と副作用の欠点が説明された。他方、食後に分泌される腸 GLP-1 と GLP-1 受容体作動薬との比較において、腸 GLP-1 は生体内で非常に不安定であるため、どこに臓器に作用し生理機能を発揮しているのかという根本的な作用機序の不明瞭さが紹介された。GLP-1 の分泌に関わる食事因子を同定することで、内因性 GLP-1 の生理機能解析に貢献すると本研究では仮説を立て、カロリーゼロの GLP-1 分泌刺激とカロリーを有する GLP-1 分泌刺激の同定を試み、腸 GLP-1 の生理機能を解析するという目的が示された。

第2章では、カロリーゼロの GLP-1 分泌刺激として胃腸伸展刺激を同定し、この刺激による GLP-1 分泌促進が、短期的な摂食抑制（飽満感）を誘導し、さらに、インスリン感受性を亢進させて耐糖能を向上させることを明らかにした。本研究の特徴は、胃腸を伸展させる手法として「胃酸で膨張するペクチン含有炭酸水」を利用した点であった。この溶液を用いることで、従来外科手術にて消化管内への風船を埋め込んで実験されていた方法が、外科手術や麻酔なしで簡便に胃腸を膨らませることが可能となった。そして、ペクチン含有炭酸水による胃腸伸展が腸 GLP-1 を強く分泌させることを見出した。さらに、ペクチン含有炭酸水の胃腸伸展刺激による腸 GLP-1 放出は、迷走感覚神経を活性化し、飽満感を誘導し、耐糖能を改善した。これまでに、胃腸を膨らませる「かさ高い食事」は飽満感を強く誘導し、食後の血糖上昇を抑制することが知られていた。この機序として、従来は、胃腸伸展という物理刺激が満腹中枢を刺激し、かさ高さを作り出す食物繊維の消化速度低下作用が血糖上昇抑制に寄与していると考えられてきた。本研究は、胃腸伸展刺激が GLP-1 という腸ホルモンに情報が変換され、さらに、感覚神経系を用いて、脳・中枢・全身機能を調節するという新たな概念が存在することを示した。

第3章では、カロリーを有する GLP-1 分泌刺激として特定の品種のもち米（アネコモチ、羽二重餅）を同定した。そして、これらもち品種は、その他のうるち米やもち米と比較して、摂取後の血糖上昇能が低く、その機序に、腸 GLP-1 分泌と迷走

神経肝臓枝が関与することが明らかとされた。本研究では、消化管上部や肝門脈・肝臓を支配している迷走神経共通肝臓枝の感覚神経を特異的に障害させる実験技術が用いられ、この技術の利用により、糖代謝制御に重要な迷走神経枝が同定された。うるち米と比較して、もち米の品種間の血糖上昇能を比較した研究はこれまでに存在しなかった。そのような背景の中、炭水化物を主成分とする主要穀物のもち米の品種の違いによって腸 GLP-1 分泌能と食後血糖上昇能が異なることを示した本研究は、新たな機能を利用したもち米の生産から利用までの応用発展の可能性を示すものとなった。

第4章では、各章で得られた結果をまとめ総括としている。

以上、本論文は、腸 GLP-1 分泌を促進する新たな食事刺激、腸 GLP-1 の生理機能、そして、腸 GLP-1 の生理機能発揮における迷走感覚神経の重要性を明らかにした。さらに、この食事刺激が現代問題となっている肥満や2型糖尿病の予防や改善に有効であることを動物実験にて立証し、薬剤以外にも食事療法や機能性食品によって肥満・糖尿病を予防・改善できる可能性を提案した。

以上より、本論文は博士論文の要件を十分に満たすものであると評価できる。

6 最終試験の結果の要旨

本論文の内容は、令和7年2月4日午後14時より、稲盛記念会館101室において公開の博士学位論文発表会で発表された。口頭発表後、質疑応答が行われ、実験手法の妥当性、結果の解釈、GLP-1 の機能に関する近年の学術的見解、本論文成果の今後の展望についてなど、多岐にわたる内容であったが、それぞれ適切に回答した。最終試験の結果としては、審査委員全員一致で合格とした。