

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09823

研究課題名(和文)高炭水化物食による体重増加に対する腸管、膵島内分泌細胞の役割の解明

研究課題名(英文) Investigation of the role of entero-pancreatic endocrine cells on high-carbohydrate-induced body weight gain

研究代表者

清野 祐介 (Seino, Yusuke)

藤田医科大学・医学部・講師

研究者番号：80534833

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：高ショ糖食摂取マウスでは基礎代謝亢進により肥満抵抗性を示した。高スターチ食摂取マウスではGIPではなくインスリンの過剰分泌が体重増加に寄与していることが分かった。高スターチ食により膵細胞が増加するが、その機序としてKATPチャネル依存性のcyclinD2発現増加の関与を明らかにした。短期の高スターチ食負荷マウスにおいては、体重と独立して膵細胞量の増加が起こるが、cyclinA2発現増加が関与していることが分かった。高スターチ食による膵細胞の増加は可逆的であり2週間通常食に戻すと細胞量の増加は見られなくなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ショ糖とでんぷん(スターチ)では同じ糖質でも糖代謝・体重に全く異なる影響を及ぼすことが明らかとなった。また脂質やでんぷんの過剰摂取は肥満を引き起こすが、脂質においてはGIPがでんぷんにおいてはインスリンが肥満に関与することを明らかにした。本研究で明らかとなった機序が、糖尿病・肥満患者に対する栄養指導や薬物療法の向上に貢献できると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Mice fed a high-sucrose diet show resistance to body weight gain, in comparison with mice fed a high-starch diet (ST) or control diet, which is due to increased energy expenditure. In mice fed ST, GIP plays a minor role while excessive insulin secretion plays an important role in body weight gain. ST also increases beta-cell mass (BCM) in a KATP channel-dependent manner, which is mediated through upregulation of cyclinD2 expression. Furthermore, short term loading to ST induces an increase in BCM in a manner independent of body weight gain, which is mediated through upregulation of cyclinA2 expression. In addition, 2 weeks of control diet feeding is sufficient for reversal of the morphological changes induced in islets by ST feeding.

研究分野：代謝・栄養学

キーワード：ショ糖 スターチ GIP インスリン 細胞量 肥満 餌スイッチ KATP チャネル

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、世界各国において肥満患者、糖尿病患者の数が増加の一途をたどっている。肥満や糖尿病は、心疾患、脳血管障害、癌などの疾患を引き起こすため、肥満や糖代謝を是正することでこれらの疾患の罹患率を減少させ、医療費減少につながると考えられている。また肥満や糖代謝に関しては、食事内容の及ぼす影響が大きい。脂肪の過剰摂取も炭水化物の過剰摂取も体重増加を来すことが知られているが、近年の臨床研究において、低炭水化物食を摂取した群では低脂肪食を摂取した群と比較して体重減少効果が大きいとの報告(Shai I. N Engl J Med 2008)があり、また2年以上の経過をみたメタ解析においても、低炭水化物食でもたらされる減量作用は、低脂肪食よりも大きいということが明らかにされている(Tobias DK. Lancet Diabetes Endocrinol 2015)。実際、WHO(世界保健機構)では、肥満や生活習慣病の予防のため、単純糖質の1日の摂取カロリーを全摂取カロリーの10%未満とするように勧告している。一方、日本の伝統食は基本的に炭水化物の割合が高かったものの、肥満はあまり問題となつてこなかった。しかし、近年、低炭水化物食や腎臓からの糖排泄を促進する新規の経口血糖降下薬 SGLT2 阻害薬が日本人においても、体重減少作用を示すことが明らかとなり、炭水化物過剰摂取による体重増加作用が注目される。しかしながら、炭水化物過剰摂取による肥満の機序についてはほとんど知られていない。

2. 研究の目的

経口摂取する炭水化物の大部分を占めるスターチは、消化酵素の働きにより最終産物がグルコースに、またショ糖は、最終産物がグルコースとフルクトースに変換される。グルコースは腸管内分泌 K 細胞、L 細胞においてそれぞれ GIP(glucose-dependent insulinotropic polypeptide)や GLP-1(glucagon-like peptide-1)分泌を、膵β細胞においてはインスリン分泌を促進する。一方、同じ糖質でもフルクトースは GLP-1 分泌を引き起こすが、GIP の分泌は惹起せず、インスリン分泌もグルコースと比較して少ない。このように糖質内容の違いがホルモン分泌に異なる影響を与えることから、糖質の構成要素の違いで糖代謝・体重など効果に違いがあると考えられる。また、脂肪の過剰摂取が肥満を来す機序に関してはこれまで多数研究されてきたが、糖質の過剰摂取が肥満を来す機序についてはほとんど知られていない。そこで本研究は、糖質内容の違い、ホルモン分泌の観点から糖質の過剰摂取が糖代謝・体重に与える影響に関して解明することを目的とする。

3. 研究の方法

(実験 1)野生型マウスに通常食(NC) (炭水化物:スターチ含有量 58%、蛋白質含有量 29%、脂質含有量 13%)、高スターチ食(ST) (スターチ含有量 74%、蛋白質含有量 13%、脂質含有量 13%)、高ショ糖食(SUC) (スターチ含有量 35.8%、ショ糖含有量 38.5%、蛋白質含有量 13%、脂質含有量 13%) を 15 週間与えた後、体重・糖代謝に関する検討を行った。

(実験 2) GIP-GFP ヘテロ欠損マウスに NC または ST を 23 週負荷した後、フローサイトメトリーにて K 細胞を単離し遺伝子解析を行った。

(実験 3) GIP 受容体欠損マウス(GIPRK0)を NC、ST、脂肪食(mHFD) (スターチ含有量 58%、蛋白質含有量 13%、脂質含有量 29%) の 3 群に分けて、体重・糖代謝に関する検討を行った。

(実験 4) KATP チャネル欠損マウス(Kir6.2KO)に NC、ST を 22 週間与えて、膵島に関する検討を行った。

4. 研究成果

高シヨ糖食摂取マウスでは摂食量が増加するのにも関わらず基礎代謝亢進により肥満抵抗性を示した。その機序としてはFibroblast growth factor21 (FGF21)の肝臓・褐色脂肪組織での産生亢進と褐色脂肪・白色脂肪組織でのFGF21の作用増強が関わっていることが分かった。高スターチ食摂取マウスでは、GIP分泌、インスリン分泌過剰が起こり、肥満を呈した。GIP分泌過剰に関してGIP-GFPヘテロ欠損マウスを用いた単離K細胞を回収して検討を行ったところ、Sodium-Glucose Cotransporter1 (SGLT1)による分泌増加というよりはGIP産生亢進による可能性が考えられた。既報において、高脂肪食による体重やインスリン分泌の増加にはGIPが非常に重要であることが報告されているが、高スターチ食による体重やインスリン分泌の増加にGIPが関わっているかどうかは明らかではなかった。そこでGIPRKOを用いて解析を行った。脂肪食負荷GIPRKOでは、体重増加やインスリン分泌過剰を起こさなかった。脂肪食を負荷した野生型マウスの単離膵島においては、GIP受容体mRNA発現が上昇し、GIPに対するインスリン分泌応答が亢進していることから脂肪食による体重増加・インスリン分泌増強にはGIPが重要であることがわかる。一方、高スターチ負荷GIPRKOでは、野生型マウス同様、体重増加・インスリン分泌の過剰を引き起こした。このことから、高スターチ食摂取マウスではGIPではなくインスリンの過剰分泌が体重増加に寄与していることが分かった。さらに高スターチ食によるインスリン分泌の増強の機序に関して、グルコース応答性インスリン分泌に必須の役割を果たしているKATPチャネル (Kir6.2)に着目して検討を行った。高スターチ食を負荷した野生型マウス(22週の餌負荷)では、膵島数の増加とそれに伴う膵β細胞量の増加がインスリン分泌の増加に寄与していることが明らかとなった。高スターチ食を負荷したKir6.2KOでは膵島数や膵β細胞量の増加は見られなかった。高スターチ食によるβ細胞量増加の機序としてKATPチャネル依存性のcyclinD2発現増加が関与していることが分かった。次に、体重増加あるいはインスリン抵抗性といった要素が膵β細胞量の増加に寄与していることも考えられたので短期の高スターチ食負荷マウスの検討を行った。短期の高スターチ食負荷マウスにおいては、体重が増加する前に膵β細胞量の増加が起こるが、cyclinA2発現増加が関与していることが分かった。また、高スターチ食による膵β細胞の増加は可逆的であり2週間通常食に戻すとβ細胞量の増加は見られなくなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

シヨ糖とでんぷん(スターチ)では同じ糖質でも糖代謝・体重に全く異なる影響を及ぼすことが明らかとなった。また脂質やでんぷんの過剰摂取は肥満を引き起こすが、脂質においてはGIPがでんぷんにおいてはインスリンが肥満に関与することを明らかにした。本研究で明らかとなった機序が、糖尿病・肥満患者に対する栄養指導や薬物療法の向上に貢献できると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Maekawa R, Ogata H, Murase M, Harada N, Suzuki K, Joo E, Sankoda A, Iida A, Izumoto T, Tsunekawa S, Hamada Y, Oiso Y, Inagaki N, Arima H, Hayashi Y, Seino Y	4. 巻 314(6)
2. 論文標題 Glucose-dependent insulinotropic polypeptide is required for moderate high fat diet, but not high carbohydrate diet-induced weight gain.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Physiol Endocrinol Metab	6. 最初と最後の頁 572-583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 1152/ajpendo.00352	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Murase M, Seino Y, Maekawa R, Iida A, Hosokawa K, Hayami T, Tsunekawa S, Hamada Y, Yokoi N, Seino S, Hayashi Y, Arima H	4. 巻 10(2)
2. 論文標題 Functional adenosine triphosphate-sensitive potassium channel is required in high-carbohydrate diet-induced increase in β -cell mass.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 238-250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12907	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Maekawa R, Seino Y, Ogata H, Murase M, Iida A, Hosokawa K, Joo E, Harada N, Tsunekawa S, Hamada Y, Oiso Y, Inagaki N, Hayashi Y, Arima H	4. 巻 49
2. 論文標題 Chronic high sucrose diet increases fibroblast growth factor 21 production and energy expenditure in mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Nutr Biochem	6. 最初と最後の頁 71-79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jnutbio.2017.07.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Seino Y, Ueno S, Yabe D, Suzuki A	4. 巻 10(6)
2. 論文標題 Dietary recommendations for type 2 diabetes patients: Lessons from recent clinical and basic research in Asia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 1405-1407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13135	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Masuda A, Seino Y, Murase M, Hidaka S, Shibata M, Takayanagi T, Sugimura Y, Hayashi Y, Suzuki A	4. 巻 11(5)
2. 論文標題 Short-Term High-Starch, Low-Protein Diet Induces Reversible Increase in β -cell Mass Independent of Body Weight Gain in Mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu11051045	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

[学会発表] 計8件(うち招待講演 5件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 清野 祐介、前川 龍也、桑田 仁司、山田 祐一郎、林 良敬、鈴木 敦詞
2. 発表標題 栄養素の違いがGIP/GLP-1分泌・作用に異なる影響を与える
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会年次学術集会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清野 祐介、林 良敬、鈴木 敦詞
2. 発表標題 Incretin and insulin secretion by carbohydrates and involvement of incretins in obesity
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清野 祐介、前川 龍也、林 良敬、鈴木 敦詞
2. 発表標題 高シヨ糖食と高スターチ食の体重・糖代謝に与える影響の違いに関する検討
3. 学会等名 第5回肝臓と糖尿病・代謝研究会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 良敬、清野 祐介、飯田 淳史、深見 亜也子、前川 龍也、杉山 知里、高木 祐輔、木下 圭太、尾崎 信暎、有馬 寛
2. 発表標題 グルカゴン作用不全とインクレチン
3. 学会等名 第60回糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 前川 龍也、高野 悠子、清野 祐介、村瀬 正敏、有馬 寛、林 良敬
2. 発表標題 高蛋白質食負荷は、グルカゴン分泌増加を介して肝臓のアミノ酸代謝を規定する
3. 学会等名 第60回糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村瀬 正敏、清野 祐介、前川 龍也、林 良敬、有馬 寛
2. 発表標題 高スターチ食によるインスリン分泌増加の機序の検討
3. 学会等名 第60回糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yusuke Seino
2. 発表標題 Both KATP channel-dependent and independent pathways participate in carbohydrate-induced insulin secretion
3. 学会等名 第60回糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村瀬 正敏、清野 祐介、前川 龍也、丹羽 靖浩、尾方 秀忠、飯田 淳史、細川 香里、林 良敬、有馬 寛
2. 発表標題 高スターチ食によるインスリン分泌増加は、KATP チャンネル依存性の系と非依存性の系により制御されている
3. 学会等名 第21回日本病態栄養学会年次学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考