

令和 3 年 6 月 30 日現在

機関番号：94313

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03171

研究課題名（和文）GIPシグナル抑制を基盤とした健康寿命延伸を目指した栄養療法の開発

研究課題名（英文）Development of diet therapy aiming at extending healthy life expectancy based on GIP signal suppression

研究代表者

山田 祐一郎（Yamada, Yuichiro）

株式会社関西メディカルネット（関西電力医学研究所）・糖尿病研究センター・センター長

研究者番号：60283610

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：インクレチンは食事刺激でインスリン分泌を促進する消化管因子であるが、GIPとGLP-1がその重要な因子である。GIPシグナルを遮断すると、寿命が延長されるだけでなく、活動量や筋肉量は増加することを示している。逆にGLP-1シグナルを増強すると、肺インフルエンザウイルス感染症を改善することなどを示した。このように、GIPシグナルを抑制し、GLP-1シグナルを活性化する食事療法が重要であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

消化管は外界と生体の接点であり、外界から受けた刺激をもとに生体へと情報を発信する。食事は単に消化管を通過して必要な栄養素を吸収されるだけではないことが、消化管ホルモンの研究や腸管免疫の研究などからわかってきた。今回の研究は、二つのインクレチンが機能分担しており、一方を減少させ、もう一方を増加させることで健康寿命延伸に繋がる可能性があり、このような栄養療法の開発の重要性を示す研究である。

研究成果の概要（英文）：Incretin is a gastrointestinal factor that promotes insulin secretion after diet ingestion, and GIP and GLP-1 are main members of incretin. Blocking the GIP signal not only prolongs lifespan, but also increases activity and muscle mass. On the contrary, it was shown that enhancing the GLP-1 signal improved pulmonary influenza virus infection. Thus, it was clarified that a diet that suppresses GIP signal and activates GLP-1 signal is important for extending healthy life expectancy.

研究分野：糖尿病・栄養内科学

キーワード：インクレチン

1. 研究開始当初の背景

食生活などの欧米化に伴う、糖尿病・肥満症など生活習慣病罹患者の激増は、わが国を含むアジア各国では深刻な問題である。このような疾患の予防・治療の根幹は食生活の改善であり、エネルギー制限を中心とした栄養療法が実施されている。エネルギー制限は糖尿病などの治療に留まらず、線虫からサルレベルまで、寿命の延伸に繋がることが示されており、極めて優れた栄養療法である。しかしながら、エネルギー制限のアドヒアランスは必ずしも高くはない。さらに、超高齢社会であるわが国では、エネルギー制限に伴う必要な栄養素（ビタミン・ミネラル・タンパク質など）の不足は高齢者のサルコペニア・フレイルを助長する可能性がある。したがって、エネルギー制限に匹敵する有用性を持ちながら、これらの課題を克服する新たな栄養療法の開発が急務となっている。

消化管は外界と生体の境界にある。消化管の最も重要な役割は、生体にとって益となる栄養の消化・吸収、ならびに生体にとって害となる因子（微生物や毒など）を排除することである。そのために、消化管は外界から受けた食事などの刺激をもとにして生体各所に様々なシグナルを発信している。研究代表者が30年にわたり研究を遂行してきたインクレチンはその一つであり、食事摂取に伴い消化管から分泌され、膵細胞に作用しインスリン分泌を促進することができる。インクレチンの実体は、上部小腸K細胞から分泌されるGIP (gastric inhibitory polypeptide) と下部小腸L細胞から分泌されるGLP-1 (glucagon-like peptide-1)の2つの消化管ホルモンであり、糖尿病治療薬であるDPP-4阻害薬はGIPとGLP-1のいずれのシグナルも増強することなどを申請者は示してきた。研究代表者はGIPが食事摂取後の栄養蓄積に関与する生理的な膵外作用を有することを世界に先駆けて明らかにし、栄養の蓄積がGIPの生理的な役割であることを提唱している。したがって、GIPは遺伝学者Nealの提唱するthrifty geneの一つであり、飢餓の時代には必要な因子であるが、飽食の現代ではかえって肥満などを助長する因子と捉えられるので、飽食の時代にGIPシグナルを抑制する意義を示している。一方、GLP-1シグナルは糖尿病腎症に対し抑制的に作用することや、中枢神経系の最後野に直接作用することなどを明らかにした。

2. 研究の目的

このようにGIPとGLP-1は食事が増えるインクレチンであるが、これらの生体における役割の違いを明確にして、これらを個別に調節する栄養療法の確立することを目的にしている。

3. 研究の方法

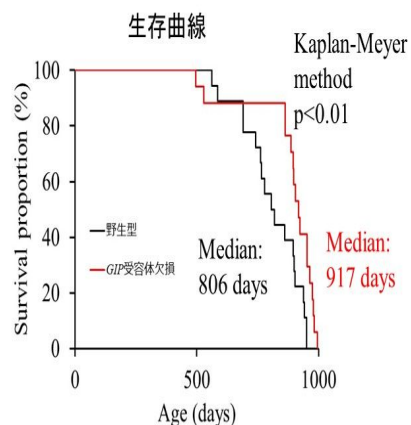
野生型、あるいはGIP受容体欠損、GLP-1受容体欠損マウスを用いる。健康寿命の延伸を目指しているため、それを阻害する疾患として、内臓脂肪型肥満に伴う大血管症、サルコペニア、感染症をターゲットとして、これらとインクレチンの関わりを検討する。

4. 研究成果

GIPと長寿に関わる研究は、GIP受容体欠損マウスを長期に飼育することで検討した。その結果、野生型マウスの寿命の中央値が806日であったのに対して、GIP受容体欠損マウスの中央値は917日と有意に延長していた(左図)。オープンフィールド試験における立ち上がり動作はGIP受容体欠損マウスで有意に多く、先の検討では内臓脂肪や皮下脂肪が減少しており、カロリー制限マウスと同様の表現型を示していると考えられた。しかしながら、食餌摂取量には差異を認めないことから、サルコペニアを助長しないと想定された。実際、トレッドミル試験でも、運動耐性はGIP受容体欠損マウスで増加する傾向であった。

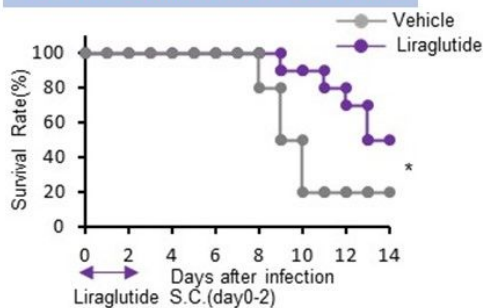
そこで、次の課題として、GIPシグナルと骨格筋の関わりについて検討を加えた。まず、骨格筋組織のどの細胞にGIP受容体が発現するかを検討したところ、FAP細胞に発現することを明らかにした。また、グリセロール筋傷害モデルを作成したところ、野生型マウスに比しGIP受容体欠損マウスでは脂肪蓄積が減少することを明らかにした。また、長期間飼育をしたマウスで検討すると、野生型に比しGIP受容体欠損マウスは筋量が保持されていた。さらに、GIP受容体拮抗薬を混餌した飼料で飼育すると、脂肪蓄積が軽減することを確認した。これらの研究成果から、GIPシグナルを抑制することは、内臓脂肪型肥満を軽減するだけでなく、サルコペニアの予防にもつながり、健康寿命の延伸にはGIPシグナルを抑制することの重要性を示すことができた。

次にGLP-1と感染症に関わる研究は、経気道的にインフルエンザウイルスを感染させたマウスモデルで検討した。このモデル動物にGLP-1受容体作動薬を投与すると、肺におけるinterferon-inducible GTPaseのうち、IRGファミリーやGBPファミリー、VLIIGファミリーに属するメンバーの遺伝子発現が一斉に増加することがわかった。これらは、肺における感染症に抵抗する因子である。次に、インフルエンザウイルス量を調べると、ウイルス投与1-3日後のウイルス量が有意に減少していることがわかった。さらに、自然免疫活性化に重要なIL-6の発現量は、ウイルス量に比し増加していることも確認された。このように、インフルエンザウイルス感染に対し、



ウイルス量を減らす interferon-inducible GTPase の増加、ならびに自然免疫活性化を通じて、抵抗していると考えられた。その結果を反映するように、ウイルス感染後の生存率は GLP-1 受容体作動薬 Liraglutide の投与によって、有意に改善することを明らかにした(左図)。続けて、GLP-1 と腸内細菌叢との関連を調べると、GLP-1 受容体作動薬投与によって、大腸菌が特異的に増加することを見出した。この増加には、GLP-1 受容体作動薬が中枢神経系などを介し交感神経系を活性化し、その腸管に位置する末端から腸管内に神経電動物質 norepinephrine が漏出すること、これが大腸菌を直接増殖する可能性が考えられた。食後、LPS を産生する大腸菌の増加が食後の血糖コントロールに重要との報告も最近されており、これとの関連性も今後の課題であるが、GLP-1 シグナルを活性化することは、血糖コントロールのみならず、感染制御の観点からも重要で、健康寿命の延伸には GLP-1 シグナルを活性化することの重要性を示すことができた。

ウイルス感染後の生存率



このように GIP と GLP-1 は食事で増えるインスリン分泌を促進するホルモンであるが、これらの生体における役割の違いは明確であり、健康長寿の延伸には GIP シグナルを抑制し、GLP-1 シグナルを活性化することが重要である。糖尿病治療薬の グルコシダーゼ阻害薬を使用すると GIP シグナルを抑制し、GLP-1 シグナルを活性化することができるが、これを長期に継続するために、ベジファーストなどの栄養療法で実現できるかが今後の課題である。

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 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Suganuma Yumi, Shimizu Tatsunori, Sato Takehiro, Morii Tsukasa, Fujita Hiroki, Harada Sassa Mariko, Yamada Yuichiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Magnitude of slowing gastric emptying by glucagon like peptide 1 receptor agonists determines the amelioration of postprandial glucose excursion in Japanese patients with type2 diabetes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 389 ~ 399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13115	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 -
1. 著者名 Hoizumi Manabu, Sato Takehiro, Shimizu Tatsunori, Kato Shunsuke, Tsukiyama Katsushi, Narita Takuma, Fujita Hiroki, Morii Tsukasa, Sassa Mariko Harada, Seino Yutaka, Yamada Yuichiro	4. 巻 513
2. 論文標題 Inhibition of GIP signaling extends lifespan without caloric restriction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 974 ~ 982
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.04.036	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 -
1. 著者名 Fukuoka Yuki, Narita Takuma, Fujita Hiroki, Morii Tsukasa, Sato Takehiro, Sassa Mariko Harada, Yamada Yuichiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Importance of physical evaluation using skeletal muscle mass index and body fat percentage to prevent sarcopenia in elderly Japanese diabetes patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 322 ~ 330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12908	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 -
1. 著者名 Sato Takehiro, Shimizu Tatsunori, Fujita Hiroki, Imai Yumiko, Drucker Daniel J, Seino Yutaka, Yamada Yuichiro	4. 巻 161
2. 論文標題 GLP-1 Receptor Signaling Differentially Modifies the Outcomes of Sterile vs Viral Pulmonary Inflammation in Male Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endo/bqaa201	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 Kato Shunsuke, Sato Takehiro, Fujita Hiroki, Kawatani Masahiro, Yamada Yuichiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Effects of GLP-1 receptor agonist on changes in the gut bacterium and the underlying mechanisms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-88612-x	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 -

〔学会発表〕 計1件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Kuwata H, Fujiwara Y, Yabe D, Watanabe T, Sasaki T, Higuchi Y, Saito Y, Arai H, Hirayama M, Goto H, Seino Y, Watanabe K, Yamada Y, Fujita N
2. 発表標題 Rice cracker made from resistant starch-containing rice ameliorate post-prandial hyperglycemia
3. 学会等名 11th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (国際学会)
4. 発表年 2019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
研究分担者	佐藤 雄大 (Sato Takehiro) (40709127)	秋田大学・医学系研究科・助教 (11401)	
研究分担者	桑田 仁司 (Kuwata Hitoshi) (80771469)	株式会社関西メディカルネット(関西電力医学研究所)・糖尿病研究センター先端糖尿病研究部・部長 (94313)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------