

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K17922

研究課題名（和文）メタボリックシンドロームの予防を目指した、胎児インクレチン分泌機構の解明

研究課題名（英文）The mechanism of secretion and function of incretin in fetuses

研究代表者

友滝 清一（Tomotaki, Seiichi）

京都大学・医学研究科・特定病院助教

研究者番号：80813394

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：インクレチンは消化管内に食べ物が到達することを刺激として分泌される。胎児はインクレチンを分泌していることが知られているが、羊水しか嚥下していない胎児において、どのような機序でインクレチンが分泌されているのか、わかっていない。今回我々は、十二指腸閉鎖の胎児と正常の胎児の臍帯血インクレチン濃度を比較し、十二指腸閉鎖の胎児でも正常と遜色ないインクレチンを分泌していることを示した。十二指腸閉鎖の児では、小腸まで羊水が到達しないが、それでもインクレチンが分泌されていることから、胎児のインクレチン分泌にとって、消化管に物質が通過してくることは重要ではないことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の我々の研究により、胎児期のインクレチン分泌は、消化管への物質の通過ではなく、他の機序によって刺激されていること、胎児において、インクレチンはインスリン分泌や血糖調節以外の何らかの役割を担っていると考えられること、が示唆された。これらの知見は過去に報告がない。また、今回の成果は、胎児期のインクレチンの分泌・機能に迫るためのさらなる研究への足掛かりとなりうる。今回の成果を元に、胎児期のインクレチンの分泌機序や機能に迫る動物実験や、将来のメタボリックシンドローム発症との関連を探る研究が進んでいる。今後メタボリックシンドロームの新たな治療標的や創薬に繋げていくことを目指している。

研究成果の概要（英文）：Incretin hormones are secreted into the bloodstream in response to ingested nutrients. Nutrients that pass through the intestinal tract stimulate secretion of incretins. It was reported that fetuses secrete GLP-1 and GIP by themselves. However, the stimulants for fetal incretin secretion are not fully understood. We analyzed umbilical cord incretin levels of infants with duodenum atresia. We showed that umbilical vein incretin levels in infants with duodenum atresia were the same as those in normal infants. Our results indicated that the passage of something through the fetal digestive tract was not necessary for secretion of incretin.

研究分野：新生児

キーワード：インクレチン 胎児 GLP-1 GIP 新生児

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、2型糖尿病の新たな治療標的として「インクレチン」が注目されている。インクレチンは血糖降下作用を持つ消化管由来ホルモンであり、代表的なものとしてグルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide-1: GLP-1) とグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (glucose-dependent insulintropic polypeptide: GIP) がある。GLP-1 は小腸内分泌 L 細胞から、GIP は小腸内分泌 K 細胞から分泌される。両者は膵細胞に作用しグルコース濃度依存性にかかるインスリン分泌を増強する。他にも食欲抑制や動脈硬化の進展抑制など、メタボリックシンドローム (MetS) の発症抑制にも関与していることがわかってきている。インクレチンの分泌は小腸管腔内に流入する食餌由来の物質 (特にグルコース) によって促進される。しかし他にも多くの因子が関わっていることが明らかになりつつあり、インクレチン分泌の明確な機序は現在でも未解明の点が多い。

近年、消化管の機能は、単に蠕動運動や栄養素の吸収だけでなく、栄養素の吸収 消化管ホルモンの分泌 全身の代謝の調節という一連のカスケードが重要であると考えられるようになってきた。これまでの国内外の報告から、ヒトはインクレチンをはじめとした消化管ホルモンの分泌を胎児期からすでに行っていると考えられている。胎児の消化管ホルモンの分泌と、消化管機能の発達は密接に関わっている可能性がある。しかし、(羊水の嚥下は行っているものの) 食事を摂っていない胎児が、どのようにインクレチンの分泌を調整しているのかはわかっていない。羊水が嚥下され消化管を通過していくことがインクレチン分泌を促進しているのか?あるいは消化管腔からの刺激ではなく、神経伝達物質や他のホルモンなどによって調節されているのか?またそもそも、胎児がインクレチンを分泌・制御していることの、消化管機能の発達や糖代謝における意義もよくわかっていない。

先天性消化管閉鎖の児は、胎児期に羊水すら消化管を通過していかない点で、正常と大きく異なる。例えば十二指腸閉鎖では小腸に到達しておらず、食道閉鎖 (A 型) では胃にすら到達していない。このような非生理的な状態にある胎児のインクレチン分泌や、生後の消化管ホルモン分泌動態についての報告はない。今回我々は、先天性消化管閉鎖症例や早産児における胎児期のインクレチン分泌に注目した。

2. 研究の目的

先天性消化管閉鎖という新生児特有の病態から、胎児期のインクレチン分泌の機序と、その意義に迫ることが、本研究の目的である。

新生児期・胎児期における作用や分泌機序を解明することは、必ずや小児や成人における新たな作用の発見や分泌促進刺激の解明へと応用でき、新たな創薬や治療標的の開発に繋がると考えられる。

3. 研究の方法

(1) 胎児期のインクレチン分泌の刺激因子

胎児期のインクレチン分泌の機序に迫る基盤的研究として、先天性消化管閉鎖の児の臍帯血インクレチン濃度と、正常児のそれとを比較する。両者で差がなければ、胎児のインクレチン分泌においては、羊水嚥下以外の調節機構が重要であることがわかる。あるいは先天性消化管閉鎖の児でインクレチン濃度が低いのであれば、羊水が消化管を通過していくことが胎児のインクレチン分泌において重要であることがわかる。

(2) インクレチン分泌の生後の変化

インクレチン分泌の成熟過程に迫る基盤的研究として、出生後の変化、経腸栄養増量に伴う変化を経時的に追う。正常児の出生数日後の血中インクレチン濃度と、消化管閉鎖症例の根治術前後のインクレチン濃度の変化を経時的に調べ、比較する。

(3) インクレチン濃度と血糖値・インスリン濃度との関係

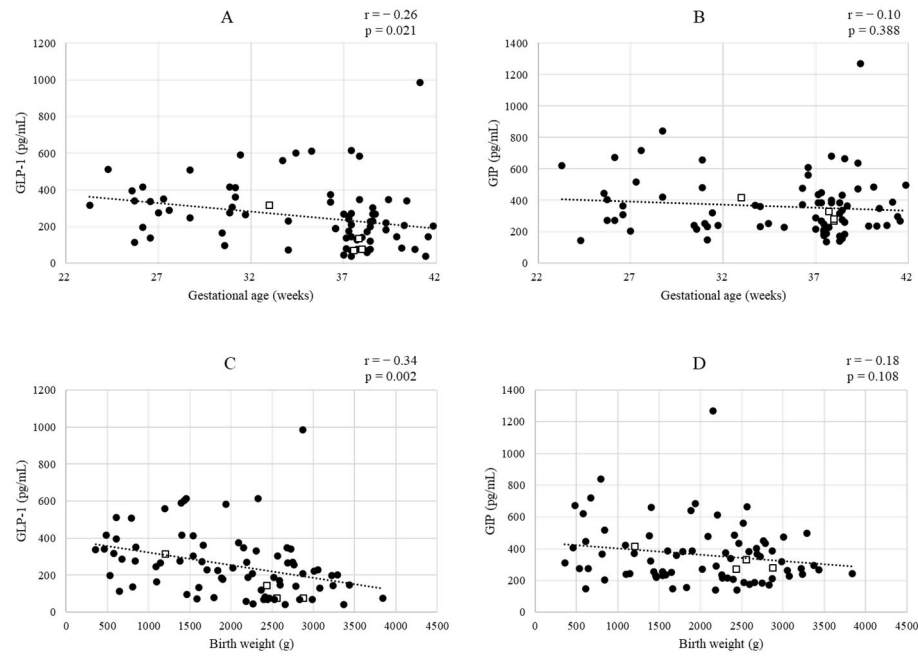
臍帯血のインクレチン濃度と、血糖値・インスリン濃度を調べ、それぞれの相関を調べる。

4. 研究成果

(1) 早産児および正常産児の臍帯血インクレチン

図 1 に、在胎週数・出生体重と臍帯血中 GLP-1・GIP 濃度を示す。早産児でも正常産児と遜色ないインクレチン分泌を行っていることが示された。特に GLP-1 は在胎週数・出生体重と負の相関があり、早産児の方が正常産児より有意に高値であった。

【図 1】



(2) 十二指腸閉鎖症例の臍帯血インクレチン

図 1 に十二指腸閉鎖症例の臍帯血インクレチン濃度（白い四角）を示す。十二指腸閉鎖症例でも、正常児と遜色ないインクレチン分泌を行っていることがわかる。また、十二指腸閉鎖症例と正常児とで臍帯血インクレチン濃度を比較したが、有意差は認めなかった。

つまり、十二指腸閉鎖の児において、胎児期に羊水すら小腸に到達していないにも関わらず、インクレチンが正常新生児と同様に分泌されていることが示された。

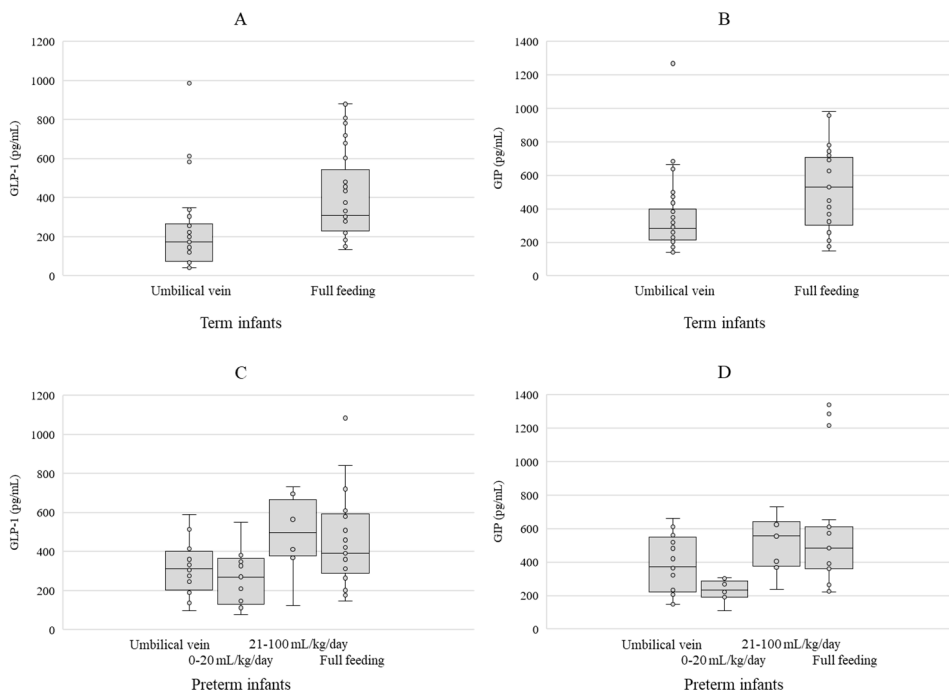
このことから、「胎児期のインクレチンの分泌は、消化管への物質の通過ではなく、他の機序によって刺激されている」ことが示唆された。

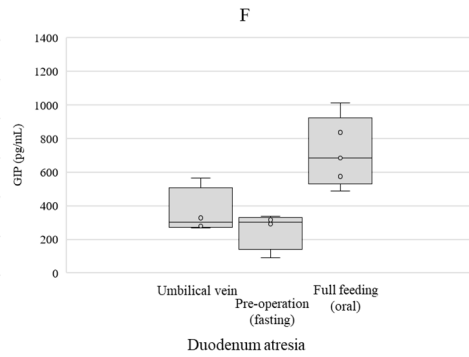
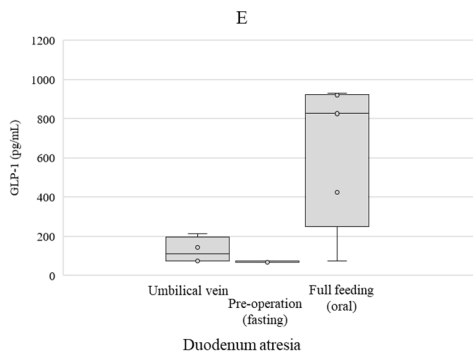
(3) 出生後のインクレチン濃度の変化

図 2 に、正常産児 (A,B)、早産児 (C,D)、十二指腸閉鎖症例 (E,F) の、経腸栄養増量に伴う血中インクレチン濃度の変化を示す。十二指腸閉鎖症例でも、術後は正常児と同様に経腸栄養増量に伴って血中インクレチン濃度が上昇することがわかる。出生後は、やはり消化管への栄養の通過がインクレチン分泌を促進していると考えられる。

また、十二指腸閉鎖症例では、術前の絶食中には、臍帯血よりもさらにインクレチン濃度が低下している。これは、胎児期には消化管への物質の通過以外の要素がインクレチン分泌を刺激していることを示唆する。

【図 2】

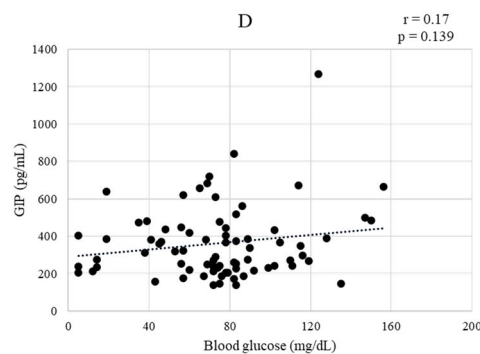
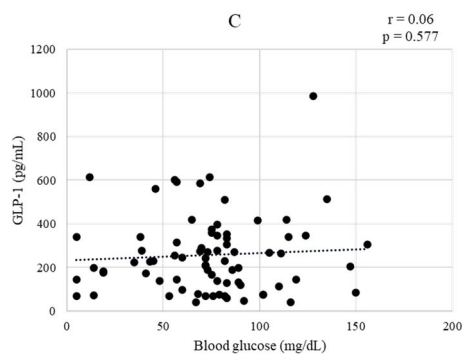
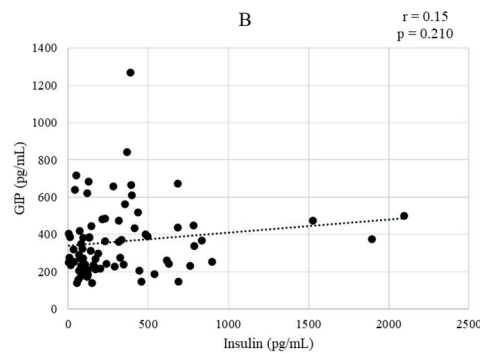
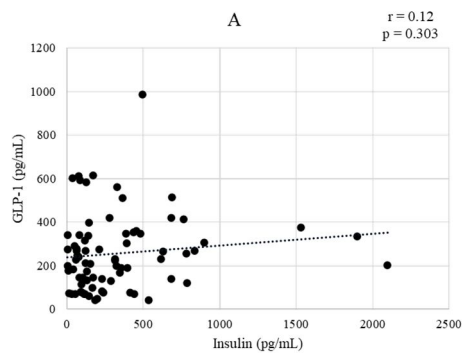




(4) 臍帯血インクレチン濃度と血糖・インスリン濃度の関係

図3に臍帯血インクレチン濃度と血糖値・インスリン濃度の関係を示す。臍帯血インクレチン濃度と血糖値、インスリン濃度との間に相関はみられなかった。胎児期には血糖調節には関与していないと考えられる。

【図3】



(5) 得られた成果のまとめと、国内外における位置づけ

【成果のまとめ】

- ・ 早産児でも正常産児と遜色ないインクレチンを分泌していること
- ・ 胎児期には消化管閉鎖症例でも正常児と同様のインクレチン分泌がなされていること
- ・ 胎児期のインクレチンがインスリン分泌調整や血糖調整に大きな影響を及ぼしていないこと

これらのことから、下記のこと示唆された。

- ・ 胎児期のインクレチン分泌は、消化管への物質の通過ではなく、他の機序によって刺激されていること
- ・ 胎児において、インクレチンはインスリン分泌や血糖調節以外の何らかの役割を担っていると考えられること

これらの知見は過去に報告がなく、現在英文誌に投稿中である。

(6) 今後の展望

今回の成果は、胎児期のインクレチンの分泌・機能に迫るためのさらなる研究への足掛かりとなる。

今回の成果を元に、現在、下記のような研究が進行中である。

- ・胎児期のインクレチンの分泌機序に迫る動物実験
- ・胎児期のインクレチンの機能に迫る動物実験
- ・今回の対象症例の1歳～1歳半時点での体格指標やインスリン抵抗性などの評価

これらの研究により、メタボリックシンドロームの新たな治療標的や創薬に繋げていくことを目指している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 Seiichi Tomotaki
2. 発表標題 The mechanism of secretion and function of incretin in fetuses
3. 学会等名 Pediatric Academic Societies Meeting 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020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
--	---------------------------	-----------------------	----