

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K19637

研究課題名（和文）新生児の腸内細菌叢の確立とインスリン分泌調節機能の成熟

研究課題名（英文）Neonatal microbiome and regulation of insulin secretion

研究代表者

荒木 亮佑（Araki, Ryosuke）

京都大学・医学研究科・医員

研究者番号：20848212

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：早産児のインクレチン分泌とインスリン分泌について、これまでのデータ蓄積と合わせて、以下の2点を報告した。早産児でも正期産児と遜色ないインクレチン分泌を行っていること、早産児でも、生後の経腸栄養確立に伴ってインクレチン分泌が促進されること（J Diabetes Investig 2021）。この成果は、本研究におけるコントロール群において、生後の経腸栄養の確立に伴って、インクレチン分泌調整が確立してくることを裏付けていると言える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

早産・低出生体重児は将来のメタボリックシンドローム発症のリスクが高い。我々は、このような児の中に、生後早期に大きな血糖変動を呈するものの、成長と共にそのような血糖変動が改善する児がいることを報告してきた。今回の我々の成果により、生後経腸栄養の確立に伴うインスリン分泌調節機能が成熟してくることが示唆された。さらに腸内細菌叢の確立との関連を検証することで、成長・成熟に伴うインスリン分泌調節機能の成熟機構が明らかになることが期待される。これにより、新生児期のより良い血糖管理に資するだけでなく、早産児の将来のメタボリックシンドローム発症の病態解明にもつながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We reported that 1) preterm infants secrete incretins as much as term infants do, 2) secretion of incretins increased after birth, concurrent with the increasing amount of enteral feeding (J Diabetes Investig 2021). Umbilical vein GLP-1 levels were higher in preterm infants compared with term infants, and umbilical vein GIP levels were equivalent in preterm and term infants.

Our results supported our hypothesis that secretory function of incretins are established concurrent with the establishment of enteral feeding.

研究分野：新生児学

キーワード：インクレチン 腸内細菌叢 新生児 早産児

1. 研究開始当初の背景

早産児、特に週数に比べて体重が小さい児は、将来のインスリン抵抗性やメタボリックシンドローム(以下 MetS)発症のリスクが高いことが報告されている。このような児の中には、生後数週の間、他の児と同じように栄養管理を行っていても、哺乳のたびに高血糖や低血糖を繰り返し、大きな血糖変動を呈する児がいる(Mizumoto H, Kawai M. *Pediatr Int* 2016.)。しかしこのような児も成長と共に大きな血糖変動を呈さなくなり、低血糖も認めなくなる。このような病態の原因はいまだによくわかっていないが、哺乳に反応してインスリンが過剰に分泌されてしまい、反動で血糖値が下がりすぎてしまうのであろうと推察されている。すなわち、食事に反応してのインスリンの分泌調節の未熟さが原因であり、成長と共に適切に分泌調節できるようになるのではないかと考えられている。しかし、この「食事に反応するインスリン分泌調節の未熟さ」とは一体どのような病態で、どのような機序で改善してくるのかはわかっていない。

食事に反応してのインスリン分泌の調節には、「インクレチン」が関わっている。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の総称であり、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 insulinotropic polypeptide: GIP) がある。いずれも小腸から分泌され、膵細胞に作用しグルコース濃度依存性に起こるインスリン分泌を増強する。上述のような食事に反応してのインスリン分泌調節の未熟さと、インクレチンとの関係については報告がない。

2. 研究の目的

今回我々は「正常な腸内細菌叢の確立により、インクレチン分泌の成熟を介して、食事に反応してのインスリン分泌調節機能が成熟する」との仮説を立てた。この仮説を証明することを目指して、本研究では、腸内細菌叢の変化とインクレチン・インスリン分泌との関連を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

大きな血糖変動を呈する児におけるインクレチン・インスリン分泌と腸内細菌叢の解析

- ・生後大きな血糖変動を呈した児において、大きな血糖変動を呈する時期と、血糖変動が改善した時期とで、インクレチン・インスリン分泌や腸内細菌叢を比較する。

- ・コントロールとして、大きな血糖変動を呈さない正常正期産児・早産児においてもインクレチン・インスリン分泌や腸内細菌叢を解析する。

出生前・後の環境や状況が児の細菌叢に与える影響を検証

- ・母体の膣・腸内細菌叢、羊水中の細菌叢、胎便の細菌叢を解析

- ・前期破水、子宮内感染、母体や児への抗菌薬投与など、細菌叢に影響を与えうる臨床的因子の情報を収集

血糖測定は基本的に間欠測定で行い、食後の血糖変動に関しては頻回に血糖測定を行うことで評価する。様々なタイミングで母体の腸管および膣の細菌叢、出生時の羊水中の細菌叢、児の腸内細菌叢をマイクロバイオームで解析する。マイクロバイオームは、日東薬品工業株式会社に委託する。16S rRNA メタゲノミクスによるライブラリを作成することにより、菌種の同定・菌種の多様性の評価を行う。

ホルモン動態については、マルチプレックスアッセイシステム (BioRad 社) を用いて、インスリン、グルカゴン、インクレチン (GLP-1、GIP) などのホルモンを測定する。

4. 研究成果

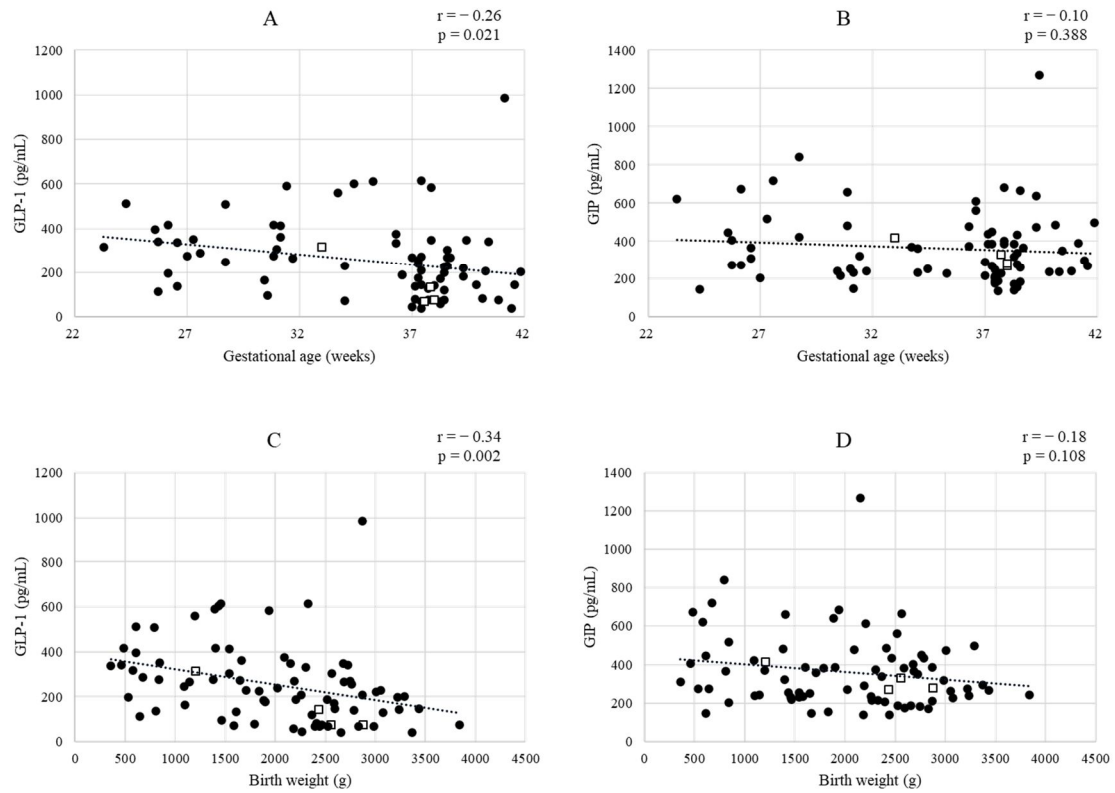
以下の2つのアプローチを行ってきた。

大きな血糖変動を呈する児におけるインクレチン・インスリン分泌と腸内細菌叢の解析(大きな血糖変動を呈した児と、コントロールとしての正常正期産児・早産児において、インクレチン分泌・インスリン分泌や腸内細菌叢を解析する)

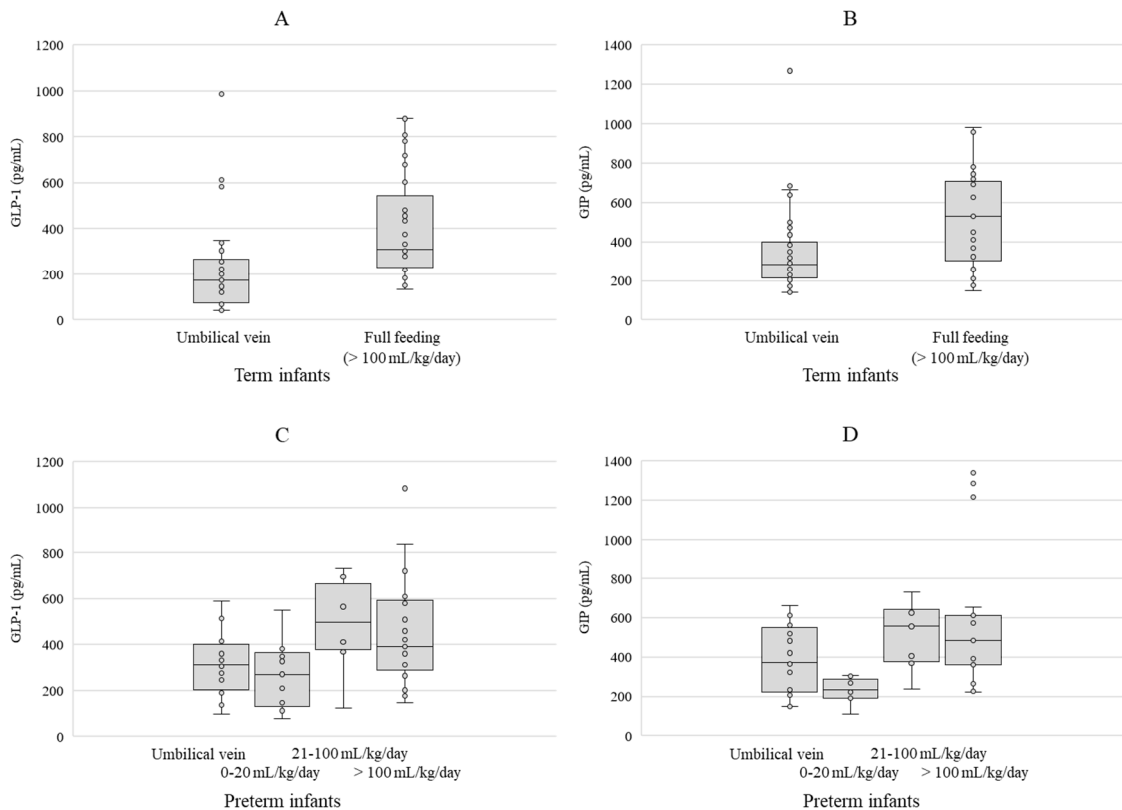
出生前・後の環境や状況が児の細菌叢に与える影響を検証(母体の膣・腸内細菌叢、羊水中の細菌叢、胎便の細菌叢を解析、また、細菌叢に影響を与えうる臨床的因子の情報を収集)

まず、早産児のインクレチン分泌とインスリン分泌については、これまでのデータ蓄積と合わせて、以下の2点を報告した。早産児でも正期産児と遜色ないインクレチン分泌を行っていること(図1, 2) 早産児でも、生後の経腸栄養確立に伴ってインクレチン分泌が促進されること(図2, 3)(*J Diabetes Investig* 2021)。この成果は、本研究におけるコントロール群において、生後にインクレチン分泌調整が確立してくることを裏付けていると言える。

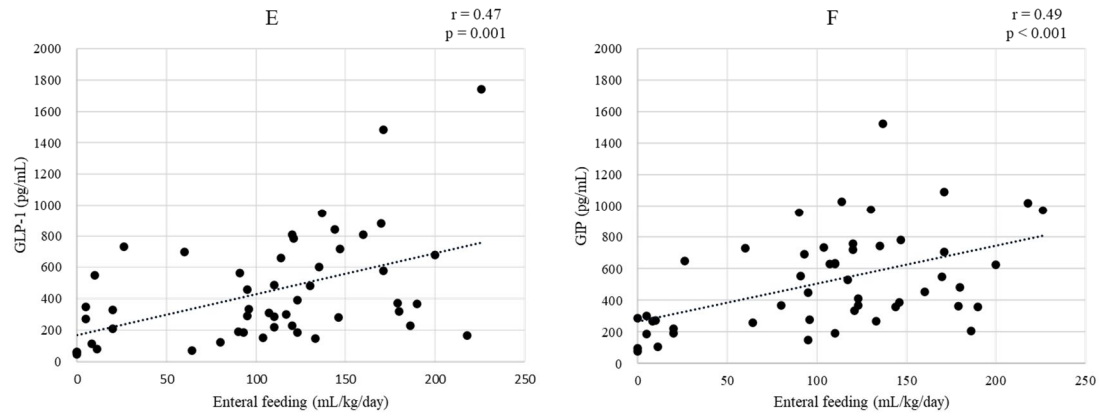
【図1】A,B) 在胎週数と臍帯血中インクレチン濃度との関係、C,D) 出生体重と臍帯血中インクレチン濃度との関係



【図2】A,B) 正期産児における経腸栄養の量と空腹時インクレチン濃度との関係、C,D) 早産児における経腸栄養の量と空腹時インクレチン濃度との関係



【図3】 正期産児・早産児における経腸栄養量と空腹時インクレチン濃度との関係



大きな血糖変動を呈する児が当初の見込みよりも少なかったことと、細菌叢解析の開始が遅れたことなどにより、まだすべてのデータが揃っていないが、それぞれの解析は進んでいる。今後さらに症例を蓄積し、上記の検討を行っていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tomotaki Seiichi, Araki Ryosuke, Motokura Kouji, Tomobe Yutarō, Yamauchi Takeru, Hanaoka Shintaro, Tomotaki Hiroko, Iwanaga Kougōro, Niwa Fusako, Takita Junko, Kawai Masahiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Effects of passage through the digestive tract on incretin secretion: Before and after birth	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 970 ~ 977
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdi.13447	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0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------