

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 9 月 29 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860748

研究課題名(和文) 栄養素によるインクレチン分泌制御メカニズムの解明

研究課題名(英文) Research on mechanisms regulating incretin secretion by nutrients

## 研究代表者

矢部 大介 (Daisuke, Yabe)

神戸大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：60378643

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)：栄養素によるインクレチンの分泌制御機構を分子レベル、生体レベルの両方から検討した。分子レベルでの解明に必須となる培養細胞モデルを確立し、本モデルを用いて、現在、メタボローム解析、プロテオミクス解析を通じて、メカニズムを明らかにしていく。さらに、2型糖尿病患者、糖尿病予備群、健常者において、栄養素に対するインクレチン分泌の応答性を明らかにすると共に、栄養素の摂取順序がインクレチン応答に大きく影響することを見出し、世界に先駆けて報告し、糖尿病患者に対する食事療法の科学的根拠として注目を集めている。

研究成果の概要(英文)：Mechanisms regulating incretin secretion in response to various nutrients were investigated in humans and cultured cells. Cultured cell models were established to study signaling and metabolism underlying regulation of incretin secretion. Varying incretin response to nutrients were evaluated in humans. Notably, order of nutrients exposed affect incretin secretion. This study now gains strong attention as medical nutritional therapy for management of type 2 diabetes.

研究分野：糖尿病学、病態栄養学、内分泌学

キーワード：インクレチン 栄養素 食べる順番

## 1. 研究開始当初の背景

インクレチンは経口摂取した栄養素に反応し、消化管内分泌細胞から分泌され、インスリン分泌を促進する消化管ホルモンの総称で、GIP(Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide)及び GLP-1(Glucagon Like Peptide-1)が確認されている。経口摂取した栄養素の刺激に反応して、GIP は上部小腸に分布する K 細胞から、GLP-1 は下部小腸に分布する L 細胞から分泌される。GIP、GLP-1 共に、膵細胞に発現される受容体に結合し、血糖依存的にインスリン分泌を促進する。静脈内投与によりインクレチンの血中濃度を上昇させることでインスリン分泌が促進され、血糖降下作用が発揮される。従って、インクレチン分泌を促進することは糖尿病治療に有効であることが強く示唆される。さらに、GIP、GLP-1 受容体欠損マウスの解析から膵細胞以外への GIP、GLP-1 の生理作用が次々と明らかにされ、GIP は骨形成に関与、GLP-1 は食欲抑制や心保護作用、神経保護作用を有することが示されている。従って、インクレチン分泌の促進は糖尿病合併症の進展抑制につながると期待される。しかしながら、栄養素による GIP、GLP-1 分泌制御機構の解明は未だ緒に就いたばかりの段階で、現時点では、世界的にもケンブリッジ大学とトロント大学の2つのグループが、GLUTag 細胞や STC-1 細胞など GLP-1 分泌細胞株を用いて一部の栄養素に関して GLP-1 分泌応答のメカニズムを報告しているにとどまり、全容解明にはより詳細な分子レベルでの検討が必要である。また、GIP の分泌制御メカニズムについては GIP を安定的に分泌する細胞株が存在しないことから大部分が依然不明である。従って、GIP の分泌制御機構の研究を可能にする細胞株の樹立ならびにその細胞株を用いた解析が急務である。研究代表者は、糖尿病患者における GIP 及び GLP-1 の分泌制御に着目して研究を進めるべく、インクレチン分泌を評価する測定系の基盤整備に努めてきた。そして、日本人2型糖尿病患者及び健常者において、様々な栄養素の負荷前後でインクレチン分泌を検討、GIP と GLP-1 の分泌制御が大きく異なることを明らかにした。また、糖尿病薬の  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、メトホルミンがインクレチン分泌に及ぼす影響を検討する過程でも GIP、GLP-1 の分泌応答の違いを明確にした。さらに、最近、魚類に含まれる栄養素が炭水化物によるインクレチン分泌を増強し、炭水化物摂取後の血

糖上昇を有意に抑制することを見出し、インクレチン分泌促進に基づく食事療法の糸口を見出した。今後、分子レベルから GIP 及び GLP-1 の分泌制御機構の全容解明がなされ、GIP、GLP-1 分泌を効率的に促進する栄養素や小分子化合物を探索することが可能になれば、消化管内分泌細胞からのインクレチン分泌制御機構の解明という生物学的意義のみならず、インクレチン分泌に着眼した新たな食事療法の開発や創薬に直結する医学的インパクトが大きいと考え、本研究を着想した。

## 2. 研究の目的

インクレチンは経口摂取した様々な栄養素に反応し、消化管内分泌細胞から分泌されインスリン分泌を促進するホルモンで、GIP 及び GLP-1 が知られる。インクレチンに基づく糖尿病治療は国内外の糖尿病診療を大きく変革しつつある一方、インクレチン、特に GIP の分泌制御の分子機構は大部分が不明である。本研究では、インクレチンの分泌制御機構の解明に向け、GIP 分泌細胞株を樹立、包括的メタボローム解析等を駆使して分子レベルで解析を行う。さらに2型糖尿病患者及び健常者の GIP、GLP-1 分泌能を規定する代謝マーカー同定を行う。インクレチン分泌制御機構の解明という生物学的意義に加え、インクレチン分泌促進を標的とした新規糖尿病治療につながる可能性があり、医学的意義からも極めて重要な課題である。

## 3. 研究の方法

GIP、GLP-1 分泌における代謝シグナルの同定とその役割解明： GIP 分泌細胞及び GLP-1 分泌細胞として確立された STC-1 細胞や GLUTag 細胞から限界希釈法により糖・脂肪酸・蛋白質に対するインクレチン分泌特性の異なる細胞株を樹立、包括的メタボローム解析を行い、インクレチン分泌制御に関わる新規代謝シグナルを同定する。

代謝シグナルに由来する GIP、GLP-1 分泌を予測するマーカーの探索：健常者及び2型糖尿病患者に対して包括的メタボローム解析を行いインクレチン分泌能予測マーカーを同定する。

## 4. 研究成果

栄養素によるインクレチンの分泌制御機構を分子レベル、個体レベルの両方から検討した。まず、分子レベルでの解明に必須となる培養細胞モデルを確立した。既存の培養細胞モデルを複数検討した結果、いずれも三大栄養素すべてに反応するものはなく、栄養素感知に必要な膜表面受容体やトランスポーターの発現欠如によることを明らかにした。そこで、脂肪酸やアミノ酸に対してインクレチン応答を示す消化管内分泌細胞株を用いて、Sodium/glucose co-transporter-1 cDNA を導入、グルコースにも反応する細胞株を確立し

た。現在、本細胞株を用いて各栄養素刺激前後でメタボローム解析、プロテオミクス解析を行い、栄養素刺激の下流でインクレチン分泌に重要な代謝経路、シグナル経路の明確化を試みている。さらに、ヒトにおいて栄養素に対するインクレチン応答性を規定する代謝マーカーを検討する目的で、2型糖尿病患者、糖尿病予備群、健常者において、経口ブドウ糖負荷試験と食事負荷試験を行い、栄養素に対するインクレチン応答が耐糖能に影響されないことを報告した (Yabe D et al., Journal Diabetes Complications 2015)。今後、得られたサンプルをメタボローム解析し、インクレチン応答の予測因子の同定を試みる。さらに、ヒトにおいて栄養素に対するインクレチン応答性を検討する過程で栄養素の摂取順序がインクレチン応答に大きく影響することを見出し、世界に先駆けて報告した (Kuwata H et al., Diabetologia 2016)。この知見は、糖尿病の予防や治療の分野において高く評価されており、国内外のメディアにも広く取り上げられた。今後、栄養素の摂取順序がインクレチン応答を制御するメカニズムについても検討を進める。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

#### 原著

- Iida A, Seino Y, Fukami A, Maekawa R, Yabe D, Shimizu S, Kinoshita K, Takagi Y, Izumoto T, Ogata H, Ishikawa K, Ozaki N, Tsunekawa S, Hamada Y, Oiso Y, Arima H, Hayashi Y.  
“Endogenous GIP ameliorates impairment of insulin secretion in proglucagon-deficient mice under moderate beta cell damage induced by streptozotocin.”  
*Diabetologia* in press
- Yabe D (\*corresponding author), Ambos A, Cariou B, Duvnjak L, Evans M, González-Gálvez G, Lin J, Nikonova EV, de Pablos-Velasco P, Yale JF, Ahrén B.  
“Efficacy of lixisenatide in patients with type 2 diabetes: a post hoc analysis of patients with diverse  $\beta$ -cell function in the GetGoal-M and GetGoal-S trials.”  
*J Diabetes Complications* in press.
- Kuwata H, Iwasaki M, Shimizu S, Minami K, Maeda H, Seino S, Nakada K, Nosaka C, Murotani K, Kurose T, Seino Y, Yabe D (\*corresponding author).  
“Meal sequence and glucose excursion, gastric emptying and incretin secretion in type 2 diabetes: A randomized, controlled cross-over, exploratory trial.”  
*Diabetologia* (2016) 59(3):453-461.
- Usui R, Yabe D (\*corresponding author), Kuwata H, Murotani K, Kurose T, Seino Y  
“Retrospective analysis of safety and efficacy of liraglutide monotherapy and sulfonylurea-combination therapy in Japanese type 2 diabetes: Association of remaining  $\beta$ -cell function and achievement of HbA1c target one year after initiation.”  
*J Diabetes Complications* (2015) 29(8):1304-9
- Yabe D (\*corresponding author), Kurose A, Watanabe K, Iwasaki M, Hamasaki A, Hamamoto Y, Harada N, Yamane S, Lee S, Murotani K, Deacon CF, Holst JJ, Hirano T, Inagaki N, Kurose T, Seino Y.  
“Early phase glucagon and insulin secretory abnormalities, but not incretin secretion, are similarly responsible for hyperglycemia after ingestion of nutrients.”  
*J Diabetes Complications* (2015) 29:413-421.
- Yabe D (\*corresponding author), Kuwata H, Kaneko M, Ito C, Nishikino R, Murotani K, Kurose T, Seino Y.  
“Use of the Japanese health insurance claims database to assess the risk of acute pancreatitis in patients with diabetes: Comparison of DPP-4 inhibitors with other oral anti-diabetic drugs.”  
*Diabetes, Obesity and Metabolism* (2015) 17(4):430-434.
- Kurashina T, Nagasaka S, Watanabe N, Yabe D, Sugi N, Nin K, Hosokawa M, Nomura Y, Fukushima M, Nakai Y, Nishimura F, Taniguchi A.  
“Circulating TNF Receptor 2 is Closely Associated with the Kidney Function in Non-Diabetic Japanese Subjects.”  
*J Atheroscler Thromb* (2014) 21(7): 730-738.
- Kubota A, Yabe D, Kanamori A, Kurose A, Takahashi N, Saito T, Matsuba I, Nabe K, Kurose T, Seino Y.  
“Factors influencing durability of the glucose-lowering effect of sitagliptin combined with a sulfonylurea”  
*J Diabet Investig* (2014) 5(4): 445-448.
- Yabe D (\*corresponding author), Rokutan M, Komoto I, Usui R, Kuwata H, Watanabe K, Hyo T, Kurose T, Nagamatsu T, Shimizu S, Kawai J, Imamura M, Seino Y.  
“Enhanced glucagon-like peptide-1 secretion in a patient with glucagonoma: Implications for glucagon-like peptide-1 secretion from pancreatic alpha cells in vivo.”  
*Diabetes Res Clin Pract* (2013) 102(1): e1-4.

10. Usui R, **Yabe D** (\*corresponding author), Kuwata H, Fujiwara S, Watanabe K, Hyo T, Yasuhara A, Iwasaki M, Kitatani N, Kuwabara K, Yokota K, Kurose T, Seino Y  
“Retrospective analysis of safety and efficacy of insulin-to-liraglutide switch in Japanese type 2 diabetes: a caution against inappropriate use in patients with reduced  $\beta$ -cell function”  
*J Diabet Investig* (2013) 4(6):585-594.

## 総説

1. Seino Y, Kuwata H, **Yabe D** (\*corresponding author)  
“Incretin-Based Drugs for Type 2 Diabetes: Focus on East Asian Perspectives”  
*J Diabet Investig*, (2016) 7(Supple 1): 102-110.
2. **Yabe D**, Seino Y  
“Type 2 diabetes via  $\beta$ -cell dysfunction in east Asian people”  
*Lancet Diabetes Endocrinol* (2016) 4(1):2-3.
3. **Yabe D** (\*corresponding author), Kuwata H, Usui R, Takeshi K, Seino Y  
“Glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapeutics for total diabetes management: Assessment of composite end-points.”  
*Curr Med Res Opin*, (2015) 31(7):1267-70.
4. **Yabe D** (\*corresponding author), Kuwata H, Iwasaki M, Seino Y  
“Why are incretin-based therapies more efficient in East Asians? Perspectives from the pathophysiology of type 2 diabetes and East Asian dietary habits”  
*Euro Med J*, (2015) 3(1):57-65.
5. **Yabe D** (\*corresponding author), Seino Y, Fukushima M, Seino S  
“ $\beta$ -cell dysfunction *versus* insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes in East Asians”  
*Curr Diab Rep* (2015)15(6): 602.
6. **Yabe D** (\*corresponding author), Seino Y.  
“Defining the role of GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes”  
*Exp Rev Endocrinol Metab* (2014) 9(6): 659-670
7. **Yabe D** (\*corresponding author), Seino Y.  
“Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulfonylureas for type 2 diabetes: Friend or Foe?”  
*J Diabet Investig*, (2014) 5(5): 475-477.  
15(6):851-63.
8. **Yabe D**, Seino Y.  
“Incretin actions beyond the pancreas: lessons from knockout mice.”

*Curr Opin Pharmacol* (2013) 13(6):946-53.

〔雑誌論文〕(計 15 件)

1. **矢部大介**, 桑田仁司, 清野裕  
「4. 食後血糖と栄養素摂取の順番」  
*糖尿病* 59 (1): 30-32, 2016
2. **矢部大介**  
「食べる順番はどうしたらいいですか」  
*ホルモンと臨床* 62 (3): 37-40, 2016
3. **矢部大介**, 清野裕  
「糖尿病における栄養管理」  
*BIOS* (2015) 第 20 巻第 4 号 3-6
4. **矢部大介**  
「糖尿病診療を変革するインクレチン関連薬 - 実臨床における実績と課題、そして今後の展望」  
*Animus* (2015) 第 84 巻 29-34
5. **矢部大介**, 清野裕  
「インクレチンの腺外作用」  
最新医学 (2015) 第 70 巻 3 月増刊号「糖尿病と合併症」184-191
6. **矢部大介**, 清野裕  
「インクレチン関連薬の位置づけと適正使用」  
*医学のあゆみ* (2015) 第 252 巻 5 号 591-598
7. **矢部大介**  
「消化管ペプチドと代謝制御」  
*内分泌・糖尿病・代謝内科* (2014) 第 39 巻 5 号 368-373
8. **矢部大介**, 清野裕  
「DPP-4 阻害薬のインパクト - 糖尿病治療はどのように変わったか？」  
*日本医事新報* (2014) 第 4725 巻
9. **矢部大介**, 清野裕  
「糖尿病の新しい薬物療法 DPP-4 阻害薬」  
*Vita* (2014) 第 31 巻 3 号 36-40
10. **矢部大介**, 清野裕  
「DPP-4 阻害薬と心血管イベントに関する臨床試験」  
*Diabetes Journal* (2014) 第 42 巻 2 号 56-58
11. **矢部大介**, 清野裕  
「2 型糖尿病をとりまく現状」  
*ピオフィリア* (2014) 第 3 巻第 1 号 5-9
12. **矢部大介**, 清野裕  
「インクレチンと血糖管理 栄養素によるインクレチン分泌制御」  
*Diabetes Frontier* (2013) 第 24 巻 6 号 649-654
13. **矢部大介**, 清野裕  
「特集 日本人の糖尿病と欧米人の糖尿病 インクレチン分泌・作用」  
*ホルモンと臨床* 60 巻第 5 号 357 - 381
14. 清野裕, **矢部大介**, 黒瀬健  
「日本人の体質と疾病とくに糖尿病 - 食の歴史をモデルとして -」  
*日本体質医学会雑誌* (2013) 第 75 巻第 2 号 99-104
15. **矢部大介**, 岩崎真宏, 北谷直美, 黒瀬健, 清野裕  
「インクレチンと食事」  
*内分泌・糖尿病・代謝内科* (2013) 第 36 巻第 4 号 351-357

〔学会発表〕(計 12 件)

1. “低血糖に対する生体反応とインクレチン”

- 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム「インクレチン Research Update」** 京都国際会館（京都府）2016 年 5 月 19-21 日
2. “病態栄養学を基軸とした 2 型糖尿病の病態理解と科学的根拠にもとづく栄養療法確立に向けて”  
**第 19 回日本病態栄養学会 アルビレオ受賞講演** パシフィコ横浜（神奈川県）2016 年 1 月 9-10 日
  3. “Incretin-based therapy for type 2 diabetes: Focus on East Asian perspectives and hypoglycemia”  
**7<sup>th</sup> Asian Association for the Study of Diabetes Scientific Meeting, Symposium “Incretin Biology”** (Hong Kong), 2015 年 11 月 21-22 日
  4. “Efficacy and Safety of Incretin-Based Therapies in Asian Clinical Use”  
**Incretin 2015, Plenary** (Vancouver/Canada) 2015 年 7 月 29-31 日
  5. “インクレチン関連薬の臨床における有用性と安全性 ~ 実臨床とレセプトデータの解析を中心に ~”  
**第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム「インクレチン療法の進化と展望 ~ 現状と未来への可能性 ~」** 海峡メッセ（山口県）2015 年 5 月 23-24 日
  6. “Diet and Medication in the Management of Type 2 Diabetes: Promising Findings in an Old Couple”  
**12<sup>th</sup> Asian Congress of Nutrition, Symposium** パシフィコ（川崎県）、2015 年 5 月 14-18 日
  7. “Why are incretin-based therapies more efficient in East Asians”  
**10<sup>th</sup> International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress/6<sup>th</sup> Asian Association for the Study of Diabetes Scientific Meeting, Symposium “Incretin Biology”** (Singapore, 2014 年 11 月 21-24 日)
  8. “Why are incretin-based therapies more efficient in East Asians”  
**50<sup>th</sup> European Association for the Study of Diabetes Scientific Meeting, East West Forum** (Austria/Vienna, 2014 年 9 月 15-19 日)
  9. “インクレチン療法の作用を高める食事療法の確立に向けて：食べる順番がインクレチン分泌、血糖変動に与える影響について”  
**第 17 回日本病態栄養学会年次学術集会 シンポジウム 「インクレチンの分泌・作用と栄養」** 大阪国際会議場（大阪）府、2014 年 1 月 10-11 日
  10. “Debate: Incretin related therapies increase risk of acute pancreatitis or pancreatic cancer? - No”  
**5<sup>th</sup> the Asian Association for the Study of Diabetes Scientific Meeting, Symposium “AIBIS III”** (Seoul/Korea, 2013 年 11 月 7-9 日)
  11. “Beyond Glycemic Control: From Gut to the Heart and More”  
**The Autumn Meeting of The Endocrine Society of the R.O.C. (Taiwan), Special Lecture** (Taipei/Taiwan, 2013 年 10 月 12-13 日)
  12. “日本人 2 型糖尿病患者におけるインクレチン関連薬の長期有効性とそれにかかわる因子の解析”  
**第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会**

『Symposium 14: インクレチン関連薬の長期展望』ホテル日航熊本（熊本県）2013 年 5 月 16-18 日）

〔図書〕(計 4 件)

1. **矢部大介**、清野裕  
「DPP-4 阻害薬」  
**糖尿病最新の治療 2016-2018**、編集者 羽田勝計、門脇孝、荒木栄一、111-116（南江堂、2016 年 2 月）
2. **矢部大介**、岩崎真宏、桑田仁司、清野裕  
Topics & Keywords 「DPP-4 阻害薬と栄養指導」  
**実践 ケースに学ぶ 栄養管理・食事指導**、稲垣暢也・長嶋一昭・幣憲一朗、26-27（診断と治療社、2015 年 1 月）
3. **矢部大介**、岩崎真宏、清野裕  
「インクレチンと食事療法」  
**インクレチンインパクト**、編集者 武田純、52-58（日経メディカル開発、2014 年 5 月）
4. **矢部大介**  
「第 2 部 分子標的治療薬/阻害薬ライブラリー DPP-4 阻害薬」  
**糖尿病の分子標的と治療薬事典** 監修 春日雅人 編集 綿田裕孝、松本道宏（羊土社、2013 年 6 月）251-255

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等  
[http://researchmap.jp/dai\\_yabe/](http://researchmap.jp/dai_yabe/)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

矢部 大介 (YABE, Daisuke)

神戸大学大学院・医学研究科・客員准教授

研究者番号：60378643