



Title	消化管と膵臓の内分泌機能に着目した糖尿病および肥満の予防・改善に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	持田, 泰佑
Citation	北海道大学. 博士(農学) 乙第7117号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/81314
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Taisuke_Mochida_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（農学） 氏名 持田 泰佑

審査担当者 主査 准教授 比良 徹
副査 教授 石塚 敏
副査 教授 園山 慶

学位論文題名

消化管と膵臓の内分泌機能に着目した
糖尿病および肥満の予防・改善に関する研究

本論文は和文 98 頁、図 21、表 5、3 章からなり、参考論文 3 編が付されている。

近年、食生活の欧米化等により肥満者は増加し、また、肥満を発症危険因子とする糖尿病の患者数も増加しており、肥満や糖尿病の予防と治療の重要性は高い。消化管は、摂取した食物を消化・吸収する役割のみならず、内分泌器官としての役割も有しており、全身のエネルギー恒常性の維持に貢献している。また、膵臓は、消化酵素を含む膵液を小腸に送り出す外分泌器官の他に、糖代謝を調節するホルモンを産生・分泌する内分泌器官である膵島を有する臓器である。本研究は、1) 食品ペプチドとしてトウモロコシタンパク質加水分解物 ZeinH、2) 低分子化合物としてモノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 2 (MGAT2)阻害薬、3) 移植用細胞としてヒト induced pluripotent stem cell (iPSC)由来膵内分泌前駆細胞を用いて、消化管と膵臓の内分泌機能を利用した、糖尿病および肥満の予防・改善の可能性を検討したものである。

1) ZeinH のグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)分泌促進作用と血糖上昇抑制作用の検討

本研究では、回腸に投与したZeinHが、GLP-1分泌の刺激を介して耐糖能に影響を与えるかどうか検討した。ZeinHの回腸投与は、グルコース負荷後、インスリン分泌の増強を伴って血糖上昇を抑制し、一方で肉タンパク質加水分解物MHYによってはインスリン分泌促進も血糖上昇抑制も認められなかった。ZeinHの血糖上昇抑制作用は、経口投与によっても示された。麻酔下ラットにおいて、ZeinHの回腸投与により回腸静脈血中の血中ジペプチジルペプチダーゼ4活性は低下し、MHY投与によっては低下していなかった。これらの結果から、食品ペプチドZeinHは、ラットにおいてGLP-1の分泌促進と分解抑制の双方に作用し、インスリン分泌を増大させ、血糖上昇を抑制することが示された。本研究結果は、内因性GLP-1を利用して血糖コントロール改善を指向する栄養学的な提案、特に耐糖能不全に対する効果的な予防・食事療法の開発に寄与し得るものである。

2) MGAT2阻害薬の脂質誘導性消化管ホルモン分泌促進作用、脂質摂取抑制作用および抗糖尿病・抗肥満作用の検討

MGAT2は小腸で高発現し、小腸吸収上皮細胞においてトリアシルグリセロール (TG)再合成経路の律速酵素である。本研究では、経口投与可能な低分子MGAT2阻害薬Compound B (CpdB)を用い、消化管ホルモン分泌と脂質摂取に対する作用、肥満・2型糖尿病モデルである高脂肪食負荷*ob/ob*マウスの代謝異常に対する作用について評価した。オリーブ油の負荷は、消化管ホルモンであるペプチド チロシン-チロシン (PYY)およびGLP-1の分泌を刺激し、この反応はCpdBの事前投与により増強された。正常マウスにおける高脂肪食と低脂肪食の選択試験において、CpdBは高脂肪食の摂取を選択的に抑制した。高脂肪食負荷*ob/ob*マウスへのCpdBの5週間反復投与は、摂食量および体重増加を抑制し、糖化ヘモグロビンの上昇を阻害した。本研究結果は、MGAT2の新規末梢性抗肥満薬のターゲットとしての可能性を示すとともに、小腸における脂質/脂肪酸感知機構の調節が、全身の代謝や体重に影響を与え得ることを示す重要な一例と考えられる。

3) インスリン欠乏糖尿病病態におけるヒトiPSC由来膵内分泌前駆細胞の移植後のインスリン分泌能力の検討

1型糖尿病患者への移植用の膵島に代わる供給源として、幹細胞由来膵細胞が期待されている。ホスト環境は、幹細胞由来の未熟な膵細胞の移植にとって、その移植成績を左右する重大な因子である。本研究では、インスリン欠乏糖尿病病態が未熟な膵内分泌細胞の移植片の挙動に与える影響とそのメカニズムについて検討した。EPCsを免疫不全マウスの腎被膜下に移植したところ、インスリン欠乏糖尿病病態は、移植片由来インスリン分泌の指標である血中ヒトC-ペプチド濃度の上昇を加速させた。インスリン欠乏糖尿病病態は、移植片重量に影響を与えずにインスリン産生細胞を含む内分泌細胞の数を増加させることにより、EPCsのインスリン分泌能力を高めることが示唆された。本研究結果は、将来のヒトiPSC由来膵細胞を用いた移植療法において、移植後にインスリンなどの薬剤をどの程度併用すべきなのか等、術後コントロールに関する重要な手がかりとなる可能性がある。

以上のように、本研究は実験動物を用いて、食品ペプチドによる消化管ホルモン分泌の促進を介した血糖コントロールが可能であること、脂質代謝酵素阻害による消化管ホルモン分泌促進と摂食調節を介した肥満および糖尿病改善作用、iPSC由来膵細胞移植という新たな糖尿病治療技術におけるホスト環境の重要性、といった新たな知見を示した。これらの研究成果は、消化管や膵臓の内分泌機能に関する研究ならびにそれらを利用した、良好な血糖コントロールや肥満の予防・改善の実現に大きく寄与するものである。

よって、審査員一同は、持田 泰佑が博士（農学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認めた。