

腸内細菌叢からみた糖尿病の発症機構

小川佳宏

九州大学大学院医学研究院病態制御内科（第三内科）

略歴：

1962年 大阪府生まれ 1987年 京都大学医学部卒業 1994年～1997年 日本学術振興会特別研究員
1997年～2003年 京都大学医学部附属病院助手 2003年～2012年 東京医科歯科大学難治疾患研究所
教授 2011年～2019年 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科教授 2016年～現在 九州大学大
学院医学研究院教授 2016年～現在 名古屋大学環境医学研究所客員教授

主な研究テーマ：内分泌代謝疾患の成因の解明と治療戦略の開発

主な受賞：2017年度 杉田玄白賞（小浜市） 2019年度 文部科学大臣表彰 科学技術賞（研究部門）

要約：

近年、わが国における糖尿病患者は約2000万人と推計されている。糖尿病は膵臓の β 細胞に由来するインスリンの不足や作用低下による慢性的な高血糖に特徴付けられる症候群であり、基盤病態の一つとして消化管粘膜バリア機能や腸内細菌叢などの腸内環境の変化が注目されている。

我々は既に、膵頭十二指腸切除術（PD）と膵体尾部切除術（DP）はいずれも膵臓を半分切除するにもかかわらず、PDではDPと比較して術後5年間の糖尿病の累積発症率が著しく低いことを見出した。PDでは近位小腸のバイパス手術後に腸内細菌叢が大きく変化し、糞便中の短鎖脂肪酸と遠位小腸L細胞に由来するGLP-1分泌の増加に伴ってインスリン分泌が増加し、術後糖尿病発症を抑制する可能性が示唆された。

我々は最近、内視鏡下に消化管粘膜バリア機能をリアルタイムに可視化する手法を用いて、糖尿病患者では消化管粘膜バリア機能が障害されていること、これが血糖コントロール状態と逆相関し、腸内細菌叢の変化に関連する可能性を見出した。非糖尿病患者においても腸内細菌叢と消化管粘膜バリアの関連が認められ、腸内細菌による粘膜バリア機能の調節機構が示唆された。

本講演では、糖尿病における腸内環境、特に腸内細菌の病態生理的意義を議論したい。

参考文献

T. Fukuda et al. Importance of intestinal environment and cellular plasticity of islets in the development of postpancreatectomy diabetes. **Diabetes Care** 44: 1002-1011, 2021.

Y. Nishihara et al. Mucosa-associated gut microbiota reflects clinical course of ulcerative colitis. **Sci. Rep.** 11: e13743, 2020.

Pathogenesis of Diabetes Viewed from Intestinal Microbiota

Yoshihiro Ogawa

Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Sciences,
Kyushu University

Brief curriculum vitae:

Born in Osaka in 1962. Graduated from Kyoto University School of Medicine in 1987. Postdoctoral Fellow at Japan Society of Promotion and Science, 1994 ~ 1997. Assistant Professor at Kyoto University Hospital, 1997 ~ 2003. Professor at Tokyo Medical and Dental University Medical Research Institute, 2003 ~ 2012. Professor at Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 2011 ~ 2019. Professor and Chairman at Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, 2016 ~ present. Visiting Professor at Nagoya University Research Institute of Environmental Medicine, 2016 ~ present.

Main research interest: Understanding the molecular mechanism underlying endocrine and metabolic diseases.

Major awards: 2017, Genpaku Sugita Award (Obama City); 2019, Commendation for Science and Technology by the Minister of Education, Culture, Sports, Science and Technology.

Abstract :

A nationwide study has recently revealed approximately 20 million patients with diabetes in Japan. Diabetes is a group of diseases associated with various metabolic disorders, the main feature of which is chronic hyperglycemia due to insufficient insulin action. Insulin resistance plays a critical role in the pathogenesis of diabetes, which would arise at least partly from elevated systemic endotoxin due to gastrointestinal epithelial barrier damage. There is considerable evidence that altered microbiota or intestinal dysbiosis is involved in the process.

We previously examined the time course of glucose tolerance before and after 2 different types of partial pancreatectomy; pancreatoduodenectomy (PD) and distal pancreatectomy (DP). Although the volume of resected pancreatic tissues is roughly comparable between PD and DP, the cumulative incidence of diabetes in PD is significantly lower than that in DP, in the 5-year postoperative outcomes. After PD, the bypass of proximal intestine results in marked change in the composition of fecal microbiomes and intestinal levels of short-chain fatty acids. The altered intestinal environment might stimulate GLP-1 secretion from the intestinal endocrine L cells, thereby contributing to increased secretion of insulin from the remaining pancreatic tissues.

Recently, we have tried to evaluate the gut epithelial barrier function in patients with diabetes, by measuring the real-time short-circuit current of gut epithelium in situ with

a novel endoscopic apparatus. Our data suggest that high HbA1c levels are associated with gut barrier dysfunction and a certain pattern of dysbiosis.

In this talk, I would discuss the role of intestinal environment in the pathogenesis of diabetes with special reference on microbiota.

References

T. Fukuda et al. Importance of intestinal environment and cellular plasticity of islets in the development of postpancreatectomy diabetes. **Diabetes Care** 44: 1002-1011, 2021.

Y. Nishihara et al. Mucosa-associated gut microbiota reflects clinical course of ulcerative colitis. **Sci. Rep.** 11: e13743, 2020.