

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K11643

研究課題名(和文) アジア人型2型糖尿病の発症要因の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the development causes of type 2 diabetes for Asian

研究代表者

伊達 紫 (DATE, Yukari)

宮崎大学・フロンティア科学総合研究センター・教授

研究者番号：70381100

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)：糖尿病患者の数は、途上国も含め世界中で増加の一途を辿っている。これまでに行われた基礎及び臨床研究から、糖尿病のリスクとしてBMIとの強い関連が示されてきた。また、日本人を含むアジア系人種では、BMIのカットオフ値が低く、日本の糖尿病患者の平均BMIは23と正常範囲である。私たちは、食習慣の中で特に“食物の性状(軟かい食餌)”に着目した研究を行い、過食や肥満を伴わない2型糖尿病モデル動物の作出に成功した。

ラットを軟食で2週間飼育しただけで、食後高血糖の持続やインスリンの過剰反応が認められ、インスリン抵抗性から脂肪蓄積へと病態が進むことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2020年の糖尿病治療ガイドラインでは、2型糖尿病リスクの一つとして、朝食抜きや早食いの食習慣があげられている。私たちは今回の研究で、食物の性状(軟かい食物)により消化吸収が促進され、食後高血糖や高インスリン血症が持続することで、インスリン抵抗性や異所性脂肪の蓄積へと進展することが明らかとなった。

これらの研究成果は、“食物の性状”という食習慣が2型糖尿病のリスクとなる可能性を示唆するもので、食後の血糖及びインスリン値を早くからモニターすることの重要性を示唆するものである。

研究成果の概要(英文)：Type II diabetes is becoming increasingly common worldwide as a lifestyle-related disease. We previously found using rats that a soft diet induced type II diabetes without neither overeating nor overweight. Considering that type II diabetes starts at a lower body mass index in East Asians than in Westerners, the phenotype of this model rats is thought to correspond to type II diabetes in East Asia.

Here we clarified that rats fed a soft diet even in the term of 2-3 weeks showed hyperglycemia and hyperinsulinemia during and after a meal. Then insulin resistance and lipid accumulation became significantly. These findings indicate that soft diet may be a risk factor for type II diabetes.

研究分野：摂食・エネルギー代謝、食習慣、糖尿病予防

キーワード：食物の性状(軟食) 食後高血糖 インスリン抵抗性 2型糖尿病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生活習慣への介入が有効とされる糖尿病の患者数は全世界で4億人に上り、その20%近くが日本を含む西太平洋地域と南アジア地域で占められている。欧米の糖尿病患者の平均BMIは30であるのに対し、日本人の糖尿病患者の平均BMIは23と正常であり、アジア系糖尿病患者は明らかな肥満を伴っていないことが多い。従って、人種ごとの糖尿病発症機序の解明とそれに基づく生活習慣への介入が必要である。

申請者はこれまでの研究から、普通食に水を加えた軟食をラットに与えるだけで、肥満のない2型糖尿病を発症することを見出した。日本人を含むアジア系人種の肥満のない糖尿病発症メカニズムは未だ解明に至っておらず、同ラット(軟食ラット)の解析はアジア系人種に特有な糖尿病の病態解明につながる可能性がある。日本人の生活習慣病に適した予防法を確立することで、少子高齢化に伴う医療費の高騰など医療行政の抱える問題解決にも寄与するものと考えられる。

2. 研究の目的

先行研究の結果から、普通食を水でペースト状にした軟食を3時間制限給餌で14週間ラットに与えたところ、固形食群と比べカロリー摂取量や体重に差がないものの、耐糖能障害、インスリン抵抗性、膵細胞の過形成といった2型糖尿病を発症することが明らかになった()。さらに同ラットでは、肝臓での脂質合成促進が起こっており、中性脂肪含量も増加していた。これらの知見から、軟食摂取は糖の吸収やインスリン分泌に何らかの影響を与えていることが強く示唆された。

そこで本研究では、軟食摂取期間や摂取方法(自由接餌)が引き起こす糖代謝機構を検討し、アジア系糖尿病の発症機構を検討した。

3. 研究の方法

(1) 軟食摂取期間と糖尿病及び脂肪蓄積

7週齢の雄性Wistarラットを炭水化物65%の普通食(固形)群と1.5倍の水を加えペースト状にした軟食群の2群に分け3時間制限給餌で飼育し、摂取期間ごとの食餌中及び食後の血糖やインスリン値、脂肪蓄積に関わる酵素発現量について検討する。また、腸内細菌叢の変化についても検討する。

(2) 軟食ラットのエネルギー恒常性維持機構に関する検討

27週間軟食を自由摂取したラットの摂取量、体重、酸素消費量、行動量、呼吸商を測定し、同ラットのエネルギーバランスを評価する。脂肪細胞の肥大化を検討するとともに脂肪組織の脂肪蓄積に関わる酵素の発現量を定量PCRにて解析する。

(3) 軟食摂取ラットの筋肉におけるインスリンシグナル伝達、炎症、脂肪蓄積に関する検討

3時間制限給餌で24週間ラットを飼育し、骨格筋でのAktリン酸化、炎症性サイトカインの発現、筋肉分解に関わる酵素発現等について検討する。

4. 研究成果

(1) 軟食摂取期間と糖尿病及び脂肪蓄積

2~4週間軟食で飼育したラットは、食餌中及び食後血糖値の高値が持続し、その伴いインスリン値も高値を示していた。しかし、肝臓での脂肪合成関連酵素は固形食群と優位な差を認めなかった。既報の通り14週間の軟食摂取では耐糖能障害に加え肝臓での脂肪合成系酵素の発現増加、中性脂肪の蓄積を認めていた。24週間軟食で飼育したラットは、耐糖能障害及び腹部CTにて内臓脂肪、皮下脂肪の蓄積増加を確認できた。27週間自由摂取で飼育した軟食ラットは、脂肪組織での脂肪合成促進及び炎症性サイトカインであるMCP1の有意な増加を認めた。これらの結果から、軟食ラットでは摂取開始からの高血糖および高インスリン血症がトリガーとなり、脂肪合成系酵素の発現が遅れて増加してくることが想定された。

(2) 軟食ラットのエネルギー恒常性維持機構

制限給餌で飼育したラットは、いずれの飼育期間であっても摂取カロリー及び体重に有意差を認めなかった。酸素消費量や行動量も有意差はなかったが、呼吸商の低下があり、糖質をエネルギーとして利用することが難しい個体であることが明らかになった。自由摂取のラットでは、興味深いことに摂取カロリーは高いものの、体重には有意差がなかった。同ラットは、制限給餌ラットと違い、酸素消費量及び行動量が有意に増加しており、体重を一定に保つための生体制御機構を検討するよいモデル動物であるとも考えられた。

(3) 軟食摂取ラットの筋肉におけるインスリンシグナル伝達、炎症、脂肪蓄積

16週間軟食を摂取したラットにインスリン腹腔内投与前および投与30分後の骨格筋；腓腹筋およびヒラメ筋のAktのリン酸化量を検討した。腓腹筋においては、インスリン投与によりAktのリン酸化量は増加したが、有意差はないものの固形食群に比べてリン酸化量は低い傾向にあった。ヒラメ筋においても同様の結果が得られた。

また、軟食ラットの腓腹筋のFasn mRNA量は固形食群に比べ有意に高かった。炎症性マーカーについては、腓腹筋およびヒラメ筋のいずれにおいても、TNF- α 、IL-1bおよびCD11cのmRNA量は有意な差は認められなかったが、IL-6のmRNA量は軟食群で有意に高かった。IL-6は、Stat3およびSOCS3を介してタンパク質分解を制御することが知られている()。IL-6の下流の経路の検討では、ユビキチン-プロテアソーム経路のタンパク質分解酵素であるAtrogin-1 mRNA量が有意に高く、オートファジー-リソソーム経路のタンパク質分解酵素には有意な差は認められなかった。

<引用文献>

Bae CR, Hasegawa K, Akiyama S, Kawasaki Y, Senba K, Cha YS, Date Y: Possible involvement of food texture in insulin resistance and energy metabolism in male rats. *J Endocrinol*, 222, 61-72, 2014

Furuichi Y., Kawabata Y., Aoki M., Mita Y., Fujii N.L., Manabe Y. Excess Glucose Impedes the Proliferation of Skeletal Muscle Satellite Cells Under Adherent Culture Conditions. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 9, 640399, 2021

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Jang Y, Heo J, Lee M, Zhu J, Seo C, Go D, Yoon S, Date Y, Oike Y, Sohn J-W, Shong M, Kweon G	4. 巻 22
2. 論文標題 Angiopoietin-like growth factor involved in leptin signaling in the hypothalamus.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International journal of molecular sciences	6. 最初と最後の頁 3443
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms22073443.	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 該当する

1. 著者名 Sayaka Akieda-Asai, Hao Ma, Yukari Date	4. 巻 317
2. 論文標題 Palmitic acid induces guanylin gene expression through the Toll-like receptor 4/nuclear factor- B pathway in rat macrophages.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American journal of physiology. Cell physiology	6. 最初と最後の頁 C1239-C1246
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/ajpcell.00081.2019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 伊達 紫、秋枝さやか
2. 発表標題 軟食摂取による腸内細菌叢の変化
3. 学会等名 第11回ペプチド・ホルモン研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊達紫、秋枝 さやか
2. 発表標題 グアニリン・グアニル酸シクラーゼC発現マクロファージ由来のIL-15による脂肪蓄積抑制機構
3. 学会等名 第40回日本肥満学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

ホームページ

<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/home/bioactive-peptides/>

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
研究分担者	秋枝 さやか (AKIEDA Sayaka) (20549076)	宮崎大学・フロンティア科学総合研究センター・准教授 (17601)	

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