

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11386

研究課題名(和文) スポーツ科学の糖尿病運動療法への応用-骨格筋・脳インスリン抵抗性を指標にして

研究課題名(英文) Application of sports science to exercise on diabetes management - Based on muscle and brain insulin resistance

研究代表者

小池 晃彦 (Koike, Teruhiko)

名古屋大学・総合保健体育科学センター・教授

研究者番号：90262906

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：希少糖アリユロースが、ラットの高脂肪食と高ショ糖食誘発インスリン抵抗性を抑制することを、グルコースクランプ法で明らかにした。また、アリユロースが、マウスの運動持久力、消耗運動後の疲労回復能を上げることを示した。アリユロースの効果は、有酸素運動に見られる慢性炎症の改善効果や脂質利用の効率化と共通しており、運動模倣作用の可能性がある。果糖は、肥満症や糖尿病の原因として注目されているが、そのエピマーであるアリユロースに代謝や運動能の改善作用があることから、その作用メカニズムの解明や人での効果を検証することで、健康寿命延伸にとって有用な知見となると考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

運動と栄養の適正化は、糖尿病の予防と治療の根幹である。インスリン抵抗性とは、臓器のインスリンへの反応性が低下することであり、糖尿病の原因のひとつである。インスリン抵抗性は、運動と適正な食生活で低下するが、生活習慣の適正化は容易ではない。本研究では、希少糖アリユロースと自発運動によるインスリン抵抗性や運動能改善効果を報告した。アリユロースは、糖尿病の原因である果糖と類似の糖でノンカロリー甘味料として使われている。この希少糖が高脂肪食や高ショ糖食で起こるインスリン抵抗性を抑制するとともに、有酸素運動を模倣することを示した。このメカニズム解明や人での効果を明らかにすることは健康寿命延伸対策となる。

研究成果の概要(英文)：Using the glucose clamping method, we showed that rare sugar allulose suppressed high-fat or high-sucrose diet-induced insulin resistance in rats. We also showed that allulose improved exercise endurance and the ability to recover from fatigue after exhaustive exercise in mice. Allulose has ameliorative effects on chronic inflammation and improves the efficiency of lipid utilization, which is the common mechanism with aerobic exercise, making it a potential exercise mimetic. Fructose has attracted attention as a cause of obesity and diabetes; Allulose is the epimer of fructose and improves metabolism and exercise capacity; elucidating its mechanism of action and examining its effects in humans would be a valuable finding for extending healthy life expectancy.

研究分野：糖尿病運動療法、老年医学

キーワード：アリユロース 糖尿病 運動療法 果糖 インスリン抵抗性

スポーツ科学の糖尿病運動療法への応用-骨格筋・脳インスリン抵抗性を指標にして

1. 研究開始当初の背景

運動療法は、食事療法とならび糖尿病治療で中心的な役割を果たす。運動には、糖代謝の改善のみならず、認知症、うつ、高血圧、骨粗鬆症、さらに老化に対する予防効果が近年明らかになっている。一方で、運動実践、あるいは身体活動の増加を、いかに習慣とすることができるかが課題である。本研究室では、糖尿病の主病態であるインスリン抵抗性を指標とし、運動の糖代謝改善効果を検討してきた。また、糖尿病や肥満症増加の原因として注目されている果糖摂取による代謝異常を研究してきた。今回の研究では、果糖の異性体であり、糖尿病や肥満症予防の効果が期待されているアリュロースを用いた。自発運動を中心とした有酸素運動とアリュロースの併用効果を、インスリン抵抗性の最も信頼できる指標である高インスリン正常血糖クランプ法を用い検討することとした。

2. 研究の目的

スポーツ科学の知見を利用することで、運動療法の活用を促進するための根拠を示し、健康寿命の延伸に貢献することである。また、運動を模倣する効果をもつ栄養の活用も検討する。運動は、血流改善、慢性炎症改善などのメカニズムを介し骨格筋と脳でインスリン抵抗性を軽減する。

3. 研究の方法

希少糖アリュロース単独あるいは自発運動との併用が、インスリン抵抗性へ及ぼす効果を、高脂肪食負荷ラットモデルと高シヨ糖食負荷モデルで検討した。全身性と筋インスリン抵抗性を、高インスリン正常血糖クランプ法、骨格筋インスリンシグナル解析、血液中炎症性サイトカイン解析などで評価した。運動能はトレッドミル走で評価し、回転ゲージによる自発運動量の測定を行った。

4. 研究成果

希少糖アリュロースが、高脂肪食あるいは高シヨ糖食誘発骨格筋インスリン抵抗性を抑制することを、高インスリン正常血糖クランプ法で明らかにした(図1 高脂肪食誘発インスリン抵抗性に対するアリュロース投与の効果。GIR: Glucose Infusion Rate ブドウ糖注入率、CD: 対照; HFD:高脂肪食; HFA:高脂肪食+アリュロース。文献1より)。このインスリン抵抗性抑制作用には、慢性炎症の抑制が関わることを、ELISAと細胞内シグナル経路の解析で示した。一方で、高シヨ糖食と高脂肪食肥満モデルを比較することで、アリュロースの効果には、肥満改善とは独立した機序もあると考えている。そこで、シヨ糖(あるいは果糖)を含まない高脂肪食とそれに果糖を加えた高果糖高脂肪食によるインスリン抵抗性を比較し、その上で果糖のエピマーであるアリュロースの作用メカニズムの検討を進めている。

普通食で飼育したマウスにおいても、アリュロースが単独でインスリン抵抗性を改善することを示すデータを得ている。マウスの運動持久力や消耗運動後の疲労回復を、アリュロースが改善することを示した(図2 運動量及び運動後の回復に対するアリュロース投与の効果。E: 運動群; EA: 運動+アリュロース投与群。文献2より)。アリュロースの効果には、筋・肝臓

へのグリコーゲン貯蔵増加や遊離脂肪酸の利用増加によるエネルギー産生の効率化が機序として挙げられ、運動模倣作用があると考えている。運動とアリユロースの併用は、これらの作用を効果的に高める可能性がある。アリユロースは人において耐糖能を改善することは報告されているが、糖尿病予防効果があるかは明らかになっていない。アリユロースの人の持久力や運動にともなう糖代謝変動へ及ぼす影響を明らかにすることは、その予防効果を検討する上で有用な情報となる。そこで、人での漸増性運動試験と持続血糖測定を組み合わせるシステムを使い、アリユロースの人での影響についてさらに検討を進めている。

脳でのインスリン抵抗性については、高脂肪食モデルでの視床下部インスリン抵抗性を自発運動が改善することを示唆する所見を得ている。

図 1

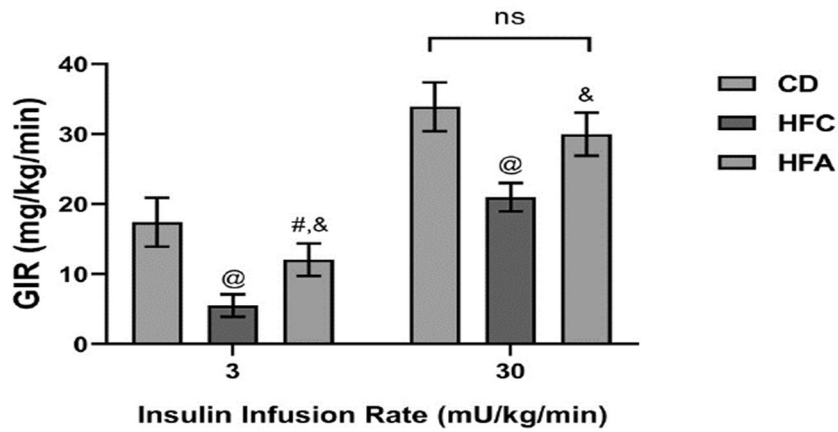
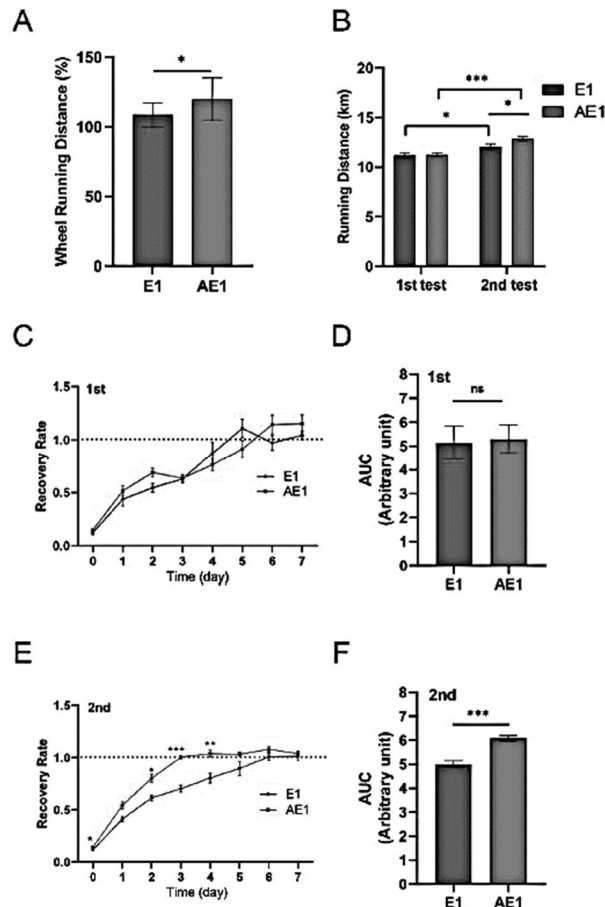


図 2



文献

1) Y. Gou, B. Liu, M. Cheng, T. Yamada, T. Iida, S. Wang, R. Banno, T. Koike. 2021 D-Allulose Ameliorates Skeletal Muscle Insulin Resistance in High-Fat Diet-Fed Rats. *Molecules*. 26(20):6310. doi: 10.3390/molecules26206310. PMID: 34684891; PMCID: PMC8539500.

2) B. Liu, Y. Gou, T. Tsuzuki; T. Yamada; T. Iida, S. Wang, R. Banno; Y. Toyoda; T. Koike. 2022. " D-Allulose Improves Endurance and Recovery from Exhaustion in Male C57BL/6J Mice. *Nutrients* 14, no. 3: 404. <https://doi.org/10.3390/nu14030404>

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Natsume Yukie, Yamada Takako, Iida Tetsuo, Ozaki Nobuaki, Gou Yang, Oshida Yoshiharu, Koike Teruhiko	4. 巻 7
2. 論文標題 Investigation of d-allulose effects on high-sucrose diet-induced insulin resistance via hyperinsulinemic-euglycemic clamps in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e08013 ~ e08013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2021.e08013	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 -
1. 著者名 Ryuge Akihiro, Kosugi Tomoki, Gou Yang, Koike Teruhiko, Kadomatsu Kenji et al.	4. 巻 6
2. 論文標題 Basigin deficiency prevents anaplerosis and ameliorates insulin resistance and hepatosteatosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e142464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.142464	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 -
1. 著者名 Gou Yang, Liu Bingyang, Cheng Mengyao, Yamada Takako, Iida Tetsuo, Wang Sixian, Banno Ryoichi, Koike Teruhiko	4. 巻 26
2. 論文標題 D-Allulose Ameliorates Skeletal Muscle Insulin Resistance in High-Fat Diet-Fed Rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 6310 ~ 6310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26206310	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 -
1. 著者名 Liu Bingyang, Gou Yang, Tsuzuki Takamasa, Yamada Takako, Iida Tetsuo, Wang Sixian, Banno Ryoichi, Toyoda Yukiyasu, Koike Teruhiko	4. 巻 14
2. 論文標題 D-Allulose Improves Endurance and Recovery from Exhaustion in Male C57BL/6J Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 404 ~ 404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14030404	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 -

1. 著者名 Siriguleng, T Koike, Y Natsume, H Jiang, L Mu, Y Oshida	4. 巻 70(1)
2. 論文標題 Eicosapentaenoic acid enhances skeletal muscle hypertrophy without altering the protein anabolic signaling pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physiol Res	6. 最初と最後の頁 55-65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.33549/physiolres.934534.	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 -

1. 著者名 Ogawa M, Yoshiko A, Tanaka N, Koike T, Oshida Y, Akima H.	4. 巻 15(4)
2. 論文標題 Comparing intramuscular adipose tissue on T1-weighted and two-point Dixon images	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0231156.	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 -

1. 著者名 Yoshiko A, Katayama K, Ishida K, Ando R, Koike T, Oshida Y, Akima H.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Muscle deoxygenation and neuromuscular activation in synergistic muscles during intermittent exercise under hypoxic conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-57099-y.	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 -

1. 著者名 Hioki M, Kanehira N, Koike T, Saito A, Shimaoka K, Sakakibara H, Oshida Y, Akima H.	4. 巻 132
2. 論文標題 Age-related changes in muscle volume and intramuscular fat content in quadriceps femoris and hamstrings	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Exp Gerontol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exger.2020.110834. Epub 2020 Jan 9.	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4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 劉冰陽、苟楊、都築孝允、王思嫻、坂野僚一、豊田行康、小池晃彦
2. 発表標題 D-アルロースは、自発的な運動はC57BL/6Jマウスの運動能力を改善する
3. 学会等名 第75回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 苟楊、劉冰陽、程夢瑶、王思嫻、坂野僚一、小池晃彦
2. 発表標題 D-アルロースは、高脂肪食を与えられたウイスターラットの骨格筋インスリン抵抗性を改善する
3. 学会等名 第75回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 都築孝允、上島将史、牧原謙成、小池晃彦、豊田行康、根岸隆之、湯川和典
2. 発表標題 高シヨ糖食摂取マウスの耐糖能改善における運動トレーニングとブシコース摂取の併用効果
3. 学会等名 第75回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中井夏水、都築孝允、玉城亜寿香、山田貴子、飯田哲郎、小池晃彦、豊田行康、根岸隆之、湯川和典
2. 発表標題 運動トレーニングとブシコースの摂取がマウスの骨格筋におけるAMPK及びMAPK シグナルに与える影響
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 抗疲労用組成物	発明者 山田貴子、飯田哲郎、 小池晃彦、都築孝允	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-170782	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
研究 分 担 者	都築 孝允 (Tsuzuki Takamasa) (20780068)	名城大学・薬学部・助教 (33919)	
研究 分 担 者	坂野 僚一 (Banno Ryoichi) (80597865)	名古屋大学・総合保健体育科学センター・准教授 (13901)	

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