

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K11640

研究課題名(和文) AMPK活性化作用を有する新規機能性単糖による運動機能の解析とその応用展開

研究課題名(英文) 1,5-AF induces anti-aging effects on aging-associated brain diseases by increasing AMPK activity

研究代表者

菊池 清志 (Kikuchi, Kiyoshi)

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号：60404539

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：急性虚血性脳卒中(AIS)ラット、SHRSP、および SAMP8を使用して、加齢に伴う脳疾患に対する 1,5-AF の効果を評価した。AIS モデルでは、1,5-AF の腹腔内注射により、脳梗塞体積、神経障害、死亡率が減少した。SHRSP では、1,5-AF を経口投与すると血圧が低下し、生存期間が延長された。SAMP8 では、1,5-AF の経口投与により、加齢に伴う運動認知機能の低下が軽減された。加齢により PGC-1 および BDNF の発現レベルは低下するが、1,5-AF が AMPK を活性化し、それが PGC-1 /BDNF 経路の上方制御につながるということがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

AMPK 活性化は“Exercise in a Pill” [Brain Plast. 2017] という論文が報告されるほど、運動と同じような効果を期待しうる。運動はAMPK活性化に因って「抗動脈硬化作用」「神経可塑性促進」「骨格筋量調節」などを媒介するが、認知症・脳卒中症状などにより身体活動ができなくなると、十分な運動量の確保が困難になる。運動量の低下は、脳・心血管疾患や自律神経失調症、転倒による外傷、さらには寝たきりにつながる大きな危険因子となる。本研究では、申請者らが発見した、AMPK活性化作用を有する経口剤が、運動と同様の効果をもつことを明らかにした。その社会的意義は大きいと考える。

研究成果の概要(英文)：AMPK signaling may have a critical role in aging-associated brain diseases. Some in vitro studies have shown that 1,5-AF induces AMPK activation. In the present study, we experimentally evaluated the effects of 1,5-AF on aging-associated brain diseases in vivo using an animal model of acute ischemic stroke (AIS), SHRSPs, and SAMP8 model. In the AIS model, intraperitoneal injection of 1,5-AF reduced cerebral infarct volume, neurological deficits, and mortality. In SHRSPs, oral administration of 1,5-AF reduced blood pressure and prolonged survival. In the SAMP8 model, oral administration of 1,5-AF alleviated aging-related decline in motor cognitive function. Although aging reduced the expression levels of PGC-1 and BDNF, we found that 1,5-AF activated AMPK, which led to upregulation of the PGC-1 /BDNF pathway.

研究分野：脳神経外科学、分子生物学

キーワード：1,5-AF AMPK

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

認知症、脳卒中などにより、徐々に身体活動ができなくなると、筋力、心肺機能、持久性、耐久性、関節可動域の低下などが起こり、寝たきりへと進行する。運動を行うことで、抗動脈硬化作用や抗血栓作用、神経系の活性化などが促されるが、このような患者にとって、十分な運動量を確保することは極めて困難である。

運動の分子生物学機序は、AMPK 活性化に因るものであるが、運動以外に AMPK 活性化作用をもつのは、レプチン、アディポネクチン、メトフォルミン、AICAR (Acadesine/AICA riboside) が知られているが、実用化には至っていない。このような中、共同研究者の丸山らは海藻由来酵素を用い、サツマイモ澱粉から、抗菌性、抗酸化性、さらに AMPK 活性化作用をもつ 1,5-AF (1,5-anhydro-D-fructose) 合成系を確立した。

これらのことから、1,5-AF の投与は「脳血管保護・運動機能維持・認知機能低下抑制」の効果が期待できるが [1]、作用機序および動物実験における効果は未解明のため、その作用機序が「AMPK 活性化を起点としたシグナル伝達に因るものか」を追究する必要がある。

2. 研究の目的

AMPK 活性化作用を有する 1,5-AF の投与が、運動と同様の効果があるか、比較検証することを目的とする。運動の効果を AMPK 活性化に注目し「安全性が高く、天然物素材を有効成分とする製剤」の開発が求められている中、申請者らが合成した AMPK 活性化剤である新規機能性単糖: 1,5-AF は、運動同様、AMPK 活性化を介することで作用を発揮するのか、本研究では、複数の動物モデルにおいて検証した。

3. 研究の方法

Acute ischemic stroke (AIS) rat

Spontaneous senescence-accelerated mouse-prone 8 (SAMP8)

Stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP)

を使用して、加齢に伴う脳疾患に対する 1,5-AF の効果と、その機序を評価するために AMPK/PGC-1 /BDNF 経路の検証を行った。

4. 研究成果

AIS rat

AIS モデルでは、1,5-AF の腹腔内注射により、脳梗塞体積 (図 1)、神経障害、死亡率が減少した。

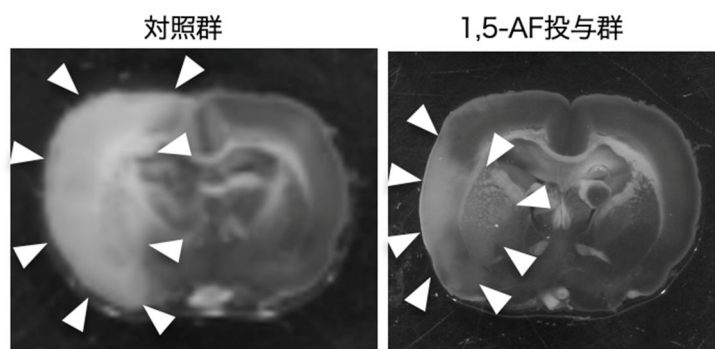


図1: 1,5-AF投与による脳梗塞体積 (白色部分) の縮小効果

SAMP8

SAMP8 では、1,5-AF の経口投与により、加齢に伴う運動認知機能の低下が軽減された (図 2)。加齢により PGC-1 および BDNF の発現レベルは低下するが、1,5-AF が AMPK を活性化し、それが PGC-1 /BDNF 経路の上方制御につながるということがわかった。

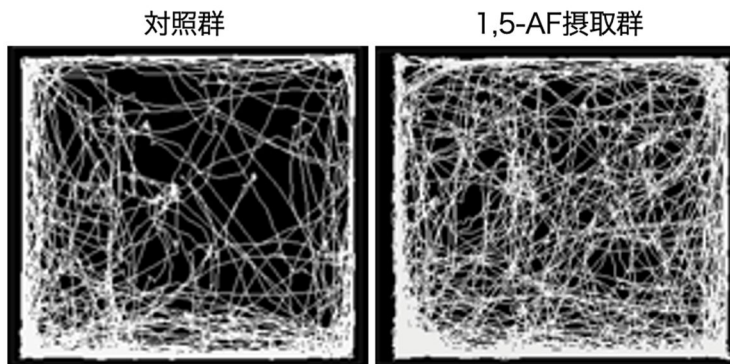


図2: 1,5-AF摂取による総軌跡長 (白色線部分) の増加

SHRSP
SHRSP では、1,5-AF を経口投与すると血圧が低下し、生存期間が延長された (図 3)。

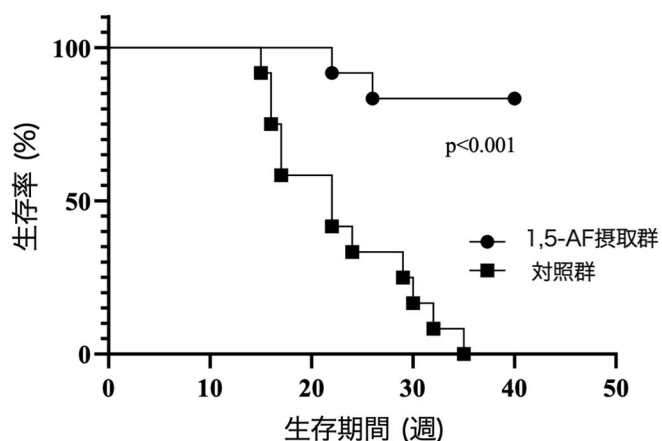


図3: 1,5-AF摂取による脳卒中易発症性ラットの生存日数延長効果

今回、上記の 3 つの動物モデルにおいて、1,5-AF が AMPK を活性化し、それが PGC-1 /BDNF 経路の上方制御につながることがわかった (図 4)。

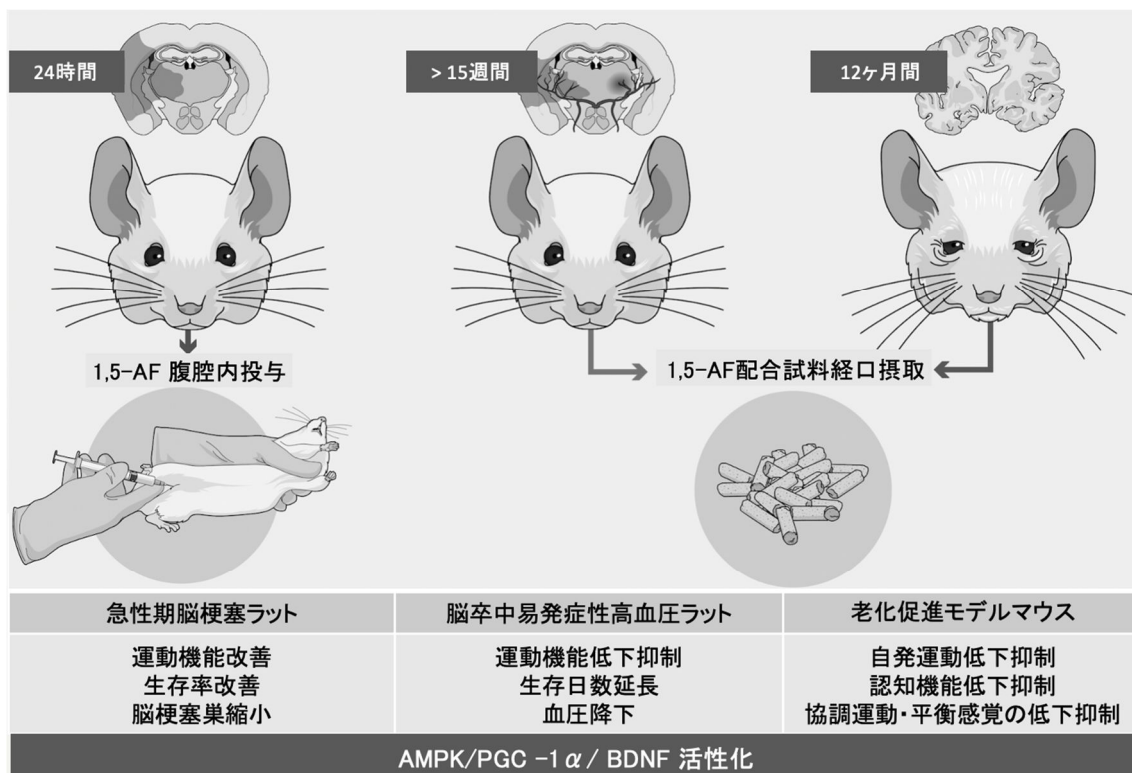


図4: 1,5-AFの脳梗塞ラット・老化促進マウス・脳卒中易発症性高血圧ラットに対する神経血管保護効果

加齢に伴う脳疾患に対する 1,5-AF の効果とその機序を明らかにした学術的意義および社会的意義は極めて大きいと考える。これらの成果を広く公表すべく、英語論文にて報告した [2]。

<引用文献>

[1] Kasamo Y, **Kikuchi K (C)**, Yamakuchi M, Otsuka S, Takada S, Kambe Y, Ito T, Kawahara KI, Arita K, Yoshimoto K, Maruyama I
1,5-Anhydro-D-fructose Protects against Rotenone-Induced Neuronal Damage In Vitro through Mitochondrial Biogenesis.
INT J MOL SCI 22(18): 1-16, 2021

[2] **Kikuchi K (C)**, Otsuka S, Takada S, Nakanishi K, Setoyama K, Sakakima H, Tanaka E, Maruyama I:
1,5-anhydro-D-fructose induces anti-aging effects on aging-associated brain diseases by increasing 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase activity via the peroxisome proliferator-activated receptor- α co-activator-1 /brain-derived neurotrophic factor pathway.
Aging-US 15(21):11740-11763, 2023

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Otsuka S, Fukumaru K, Tani A, Takada S, Kikuchi K, Norimatsu K, Matsuzaki R, Matsuoka T, Sakakima H, Omiya Y, Mizuno K, Matsubara Y, Maruyama I	4. 巻 23
2. 論文標題 Analysis of the Effects of Ninjin'yoeito on Physical Frailty in Mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 INT J MOL SCI	6. 最初と最後の頁 1-17
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms231911183	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 Takada S, Setoyama K, Norimatsu K, Otsuka S, Nakanishi K, Tani A, Nakakogawa T, Matsuzaki R, Matsuoka T, Sakakima H, Tancharoen S, Maruyama I, Tanaka E, Kikuchi K (C), Uchikado H	4. 巻 23
2. 論文標題 E8002 Reduces Adhesion Formation and Improves Joint Mobility in a Rat Model of Knee Arthrofibrosis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 INT J MOL SCI	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms23031239	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 Otsuka S, Itashiki Y, Tani A, Matsuoka T, Takada S, Matsuzaki R, Nakanishi K, Norimatsu K, Tachibe Y, Kitazato R, Nojima N, Kakimoto S, Kikuchi K, Maruyama I, Sakakima H	4. 巻 13
2. 論文標題 Effects of different remote ischemia preconditioning methods on cerebral infarct volume and neurological impairment in rats.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-29475-2	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 Shotaro Otsuka, Kentaro Setoyama, Seiya Takada, Kazuki Nakanishi, Takuto Terashi, Kosuke Norimatsu, Akira Tani, Harutoshi Sakakima, Ikuro Maruyama, Salunya Tancharoen, Eiichiro Tanaka, Kiyoshi Kikuchi	4. 巻 58(11)
2. 論文標題 Preconditioning Exercise in Rats Attenuates Early Brain Injury Resulting from Subarachnoid Hemorrhage by Reducing Oxidative Stress, Inflammation, and Neuronal Apoptosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Neurobiology	6. 最初と最後の頁 5602-5617
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12035-021-02506-7	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 Yuki Kasamo, Kiyoshi Kikuchi, Munekazu Yamakuchi, Shotaro Otsuka, Seiya Takada, Yuki Kambe, Takashi Ito, Ko-Ichi Kawahara, Kazunori Arita, Koji Yoshimoto, Ikuro Maruyama	4. 巻 22(18)
2. 論文標題 1,5-Anhydro-D-fructose Protects against Rotenone-Induced Neuronal Damage In Vitro through Mitochondrial Biogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22189941	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 Seiya Takada, Kentaro Setoyama, Kosuke Norimatsu, Shotaro Otsuka, Kazuki Nakanishi, Akira Tani, Tomomi Nakakogawa, Ryoma Matsuzaki, Teruki Matsuoka, Harutoshi Sakakima, Salunya Tancharoen, Ikuro Maruyama, Eiichiro Tanaka, Kiyoshi Kikuchi, Hisaaki Uchikado	4. 巻 23(3)
2. 論文標題 E8002 Reduces Adhesion Formation and Improves Joint Mobility in a Rat Model of Knee Arthrosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23031239	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 Kikuchi Kiyoshi, Setoyama Kentaro, Takada Seiya, Otsuka Shotaro, Nakanishi Kazuki, Norimatsu Kosuke, Tani Akira, Sakakima Harutoshi, Kawahara Ko-ichi, Hosokawa Kazuya, Kiyama Ryoji, Sumizono Megumi, Tancharoen Salunya, Maruyama Ikuro, Hattori Gohsuke, Morioka Motohiro, Tanaka Eiichiro, Uchikado Hisaaki	4. 巻 21
2. 論文標題 E8002 Inhibits Peripheral Nerve Adhesion by Enhancing Fibrinolysis of L-Ascorbic Acid in a Rat Sciatic Nerve Model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3972 ~ 3972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21113972	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 Takada Seiya, Sakakima Harutoshi, Matsuyama Takahiro, Otsuka Shotaro, Nakanishi Kazuki, Norimatsu Kosuke, Itashiki Yuki, Tani Akira, Kikuchi Kiyoshi	4. 巻 17
2. 論文標題 Disruption of Midkine gene reduces traumatic brain injury through the modulation of neuroinflammation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neuroinflammation	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) 10.1186/s12974-020-1709-8	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 Thaichinda Sunisa, Tancharoen Salunya, Kanekura Takuro, Higashi Yuko, Dararat Pornpen, Kikuchi Kiyoshi, Nararatwanchai Thamthiwat	4. 巻 15
2. 論文標題 Pinus maritima Extract Induces Apoptosis in Human Malignant Melanoma Cells via ROS/Caspase-3 Signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Natural Product Communications	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1934578X20926889	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 Nakanishi Kazuki, Sakakima Harutoshi, Norimatsu Kosuke, Otsuka Shotaro, Takada Seiya, Tani Akira, Kikuchi Kiyoshi	4. 巻 337
2. 論文標題 Effect of low-intensity motor balance and coordination exercise on cognitive functions, hippocampal A β deposition, neuronal loss, neuroinflammation, and oxidative stress in a mouse model of Alzheimer's disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental Neurology	6. 最初と最後の頁 113590~113590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.expneurol.2020.113590	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 Nakatomi Kota, Ueno Hikari, Ishikawa Yuto, Salim Ronny, Mori Yuki, Kanemoto Issey, Tancharoen Salunya, Kikuchi Kiyoshi, Miura Naoki, Omori Taketo, Okuda?ashitaka Emiko, Matsumura Kiyoshi, Imaizumi Hitoshi, Motomiya Yoshihiro, Maruyama Ikuro, Kawahara Ko-Ichi	4. 巻 14
2. 論文標題 TLR4/MD-2 is a receptor for extracellular nucleophosmin 1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedical Reports	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) 10.3892/br.2020.1397	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 Leenutaphong P, Tancharoen S, Kikuchi K, Nararatwanchai T, Phruksaniyom C, Chaichalotornkul S	4. 巻 24
2. 論文標題 Downregulation of Tumor Promotor Genes in Oryza Sativa Linn.-Induced Antiproliferative Activity of Human Squamous Carcinoma Cells.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Asian Pac J Cancer Prev	6. 最初と最後の頁 2431-2438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31557/APJCP.2023.24.7.2431	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 Kikuchi K, Otsuka S, Takada S, Nakanishi K, Setoyama K, Sakakima H, Tanaka E, Maruyama I	4. 巻 15
2. 論文標題 1,5-anhydro-D-fructose induces anti-aging effects on aging-associated brain diseases by increasing 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase activity via the peroxisome proliferator-activated receptor- co-activator-1 /brain-derived neurotrophic factor pathway.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Aging-US	6. 最初と最後の頁 11740-11763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.205228	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 Otsuka S, Kikuchi K, Takeshita Y, Takada S, Tani A, Sakakima H, Maruyama I, Makizako H	4. 巻 16
2. 論文標題 Relationship between physical activity and cerebral white matter hyperintensity volumes in older adults with depressive symptoms and mild memory impairment: a cross-sectional study	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 FRONT AGING NEUROSCI	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2024.1337397	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 Kikuchi K, Tahara N, Fukumoto Y	4. 巻 17
2. 論文標題 Benign hypermetabolic lymph nodes after COVID-19 vaccination	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 BMJ CASE REP	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bcr-2023-258936	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4件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 菊池 清志, 瀬戸山 健太郎, 高田 聖也, 則松 貢輔, 谷 明, 竹重 暢之, 服部 剛典, 森岡 基浩, 田中 永一郎, 内門 久明
2. 発表標題 脳神経外科領域におけるE8002の癒着防止効果の検証 Application of a Novel Anti-Adhesive Membrane, E8002, in Neurosurgery.
3. 学会等名 第36回 日本脊髄外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊池 清志, 瀬戸山 健太郎, 大塚 章太郎, 高田 聖也, 中西 和毅, 則松 貢輔, 谷 明, 榎間 春利, 川原 幸一, 丸山 征郎, 田中 永一郎
2. 発表標題 抗酸化力を高める意義 脳梗塞の発症・加療に備える
3. 学会等名 第18回 予防医学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊池 清志, 瀬戸山 健太郎, 大塚 章太郎, 高田 聖也, 中西 和毅, 則松 貢輔, 谷 明, 榎間 春利, 川原 幸一, 丸山 征郎, 田中 永一郎, 内門 久明
2. 発表標題 抗酸化力を高める意義 術後癒着に備える
3. 学会等名 第18回 予防医学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊池 清志, 瀬戸山 健太郎, 高田 聖也, 則松 貢輔, 谷 明, 服部 剛典, 森岡 基浩, 田中 永一郎, 内門 久明
2. 発表標題 神経外科領域におけるE8002の癒着防止効果の検証
3. 学会等名 第10回 低侵襲・内視鏡脊髄神経外科研究会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	瀬戸山 健太郎 (Kentaro Setoyama) (00372805)	鹿児島大学・総合科学域共同学系・准教授 (17701)	

6. 研究組織（つづき）

	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	榊間 春利 (Harutoshi Sakakima) (10325780)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授 (17701)	
研究分担者	川原 幸一 (Ko-ichi Kawahara) (10381170)	大阪工業大学・工学部・教授 (34406)	
研究分担者	丸山 征郎 (Ikuro Maruyama) (20082282)	鹿児島大学・医歯学総合研究科・特任教授 (17701)	
研究分担者	森岡 基浩 (Motohiro Morioka) (20295140)	久留米大学・医学部・教授 (37104)	
研究分担者	田中 永一郎 (Eiichiro Tanaka) (80188284)	久留米大学・医学部・教授 (37104)	

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