

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：24302

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K21768

研究課題名(和文)果糖パラドクス：果糖の有益性を阻害する分子機序の解明

研究課題名(英文)The fructose paradox: analysis of the molecular mechanisms that inhibit the benefits of fructose

研究代表者

岩崎 有作 (Yusaku, Iwasaki)

京都府立大学・生命環境科学研究科・教授

研究者番号：60528420

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：果糖の生体に対する作用には有益作用と有害作用が混同する。この「果糖パラドクス」を解き明かすため、果糖の有益作用、有害作用、そのメカニズムの解明を試みた。適量の果糖単独摂取は腸ホルモンGLP-1の分泌を介して過食を予防した。しかし、果糖にグルコースを添加するとGLP-1分泌を抑制し、有益作用が消失した。グルコースによって分泌される因子Xが原因であった。この新規作用のさらなる機序解明が、生活習慣病の新規予防法開発に繋がると期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

身近な甘味料や果物には、果糖と共に常にグルコースが存在する。適量の果糖摂取は腸GLP-1分泌を促進させて生体に有益な効果をもたらす。しかし、果糖と一緒に摂取するグルコースが、果糖の有益作用を阻害するという新規概念を明らかにした。食品のおいしさ(甘味)を維持したまま生活習慣病予防に貢献する食事の摂取方法を新たに開発するためにも、この新規概念のさらなる研究が必要である。

研究成果の概要(英文)：It has been reported that fructose have both beneficial and adverse effects. In order to elucidate this "fructose paradox", we investigated the beneficial and adverse effects of fructose and their mechanisms.

Moderate intake of fructose alone prevented overeating through the secretion of the intestinal hormone GLP-1. Interestingly, addition of glucose to fructose suppressed GLP-1 secretion and abolished the beneficial effect. Factor X, which is secreted by glucose, was responsible. Further elucidation of the mechanism of this novel action is expected to lead to the development of new prevention methods for lifestyle-related diseases.

研究分野：生理学

キーワード：果糖 GLP-1 求心性迷走神経 過食 肥満 糖尿病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

異性果糖生産技術(デンプンから“ぶどう糖(グルコース)+果糖”を合成)の誕生は、安価な甘味料生産を可能とした。その結果、果糖過剰摂取による健康被害(脂質代謝障害、生体内糖化反応・炎症作用促進など)が問題となっている。一方、果物など天然食材からの適量の果糖摂取は肥満・糖尿病予防に有効という解析結果も多く存在する。この「果糖パラドクス」を解き明かすには、“果糖”の「有益作用」、「有害作用」、及び「そのメカニズム」の解明が必須である。

研究代表者は、果糖の立体異性体(C3エピマー)である希少糖アルロースが腸ホルモンGLP-1(glucagon-like peptide-1)の分泌を促進することを発見し、腸GLP-1が局所ホルモンとして求心性迷走神経を活性化することで脳へ作用し、過食・肥満・糖尿病を改善することを見出した(Y. Iwasaki et al., Nat Commun 9(1):113, 2018)。果糖も腸GLP-1分泌を促進させることから、アルロースと同様に、求心性迷走神経を介して、有益作用を発揮することが期待される。

果糖の単独摂取は摂食量を低減させるとヒトで報告されている。一方、異性化糖では摂食量に影響を与えないと報告されている。これら報告より、果糖にグルコースが加わることで、果糖の有益作用(満腹感創出作用)が阻害されているのかもしれない。

以上の背景より、「果糖パラドクス」を解き明かす鍵は、果糖の有益性を明らかにし、この有益作用がグルコースの添加によって阻害されるかを検証することにある。さらに、この仮説が正しい場合、グルコースによる果糖の有益効果を阻害する分子や機構を特定することで、果糖パラドクスの現象とメカニズムを明らかにすることができ、さらに、果糖を健康的かつ効果的に利用できる新技術の開発にも繋がる。

2. 研究の目的

本研究では、(1)果糖の有益作用のキー分子としてGLP-1に着目し、果糖の腸GLP-1と求心性迷走神経を介した有益作用(摂食抑制・過食予防作用)を明らかにする。(2)この果糖の有益作用が、グルコース摂取で阻害されるかを検証する。(3)グルコースの摂取によって誘導される因子を探索し、この因子が果糖の有益作用を阻害する機構の解明を試みる。

3. 研究の方法

(1) 動物

雄性的C57BL/6Jマウス、または、GLP-1受容体全身欠損マウス(カナダMt. Sinai HospitalのDr. Daniel Druckerとの共同研究で分与)を実験に用いた。動物は12時間の明暗サイクル(明期7:30~19:30)条件下で、室温(23 ± 2)と湿度(55 ± 10%)に管理された飼養保管施設で飼育した。マウスは少なくとも1週間は順化飼育をした。通常飼料(CE-2、3.4 kcal/g、日本クレア)と水は自由摂取とした。高脂肪食誘導性肥満マウスは、日本クレアの高脂肪食(HFD-32、5.1 kcal/g)をC57BL/6Jマウスに約2ヶ月間給餌することで作製した。

(2) 行動解析

マウスは試験前日18時より絶食とした。実験当日9:50に試験溶液を投与し、10時に給餌し、その後の摂食量を測定した。

(3) 条件付け味嫌悪試験

10:00-12:00のみ飲水できる環境で5日間順化した。条件付け当日、10:00-10:30は0.15%サッカリン溶液を与え、10:30に実験溶液または対象溶液を単回胃内投与した。この2日後、水 vs. 0.15%サッカリン溶液の二瓶選択試験をし、サッカリン溶液に対する嗜好性を評価した。

(4) 迷走神経機能障害モデルマウスの作製

麻酔下マウスにカプサイシンを皮下に投与し、迷走神経を含むカプサイシン感受性感覚神経の除神経を行った。

(5) Nodose ganglionでのリン酸化ERK1/2(pERK1/2)発現解析

マウスに試験溶液を投与し、15分後に心灌流固定し、迷走神経下神経節(nodose ganglion、NG)を摘出した。免疫組織化学的手法にて、NGニューロンに発現する神経活性化マーカーpERK1/2の数を定量した。

(6) 血中ホルモン・血中成分の分析

マウスは試験前日18時より絶食とした。実験当日10:00に試験溶液を投与し、11:00よりイソフルラン麻酔下で門脈血を採血した。血漿中のホルモンやその他成分を分析した。

4. 研究成果

(1) 果糖の腸GLP-1と求心性迷走神経を介した摂食抑制・過食予防作用

果糖(0.3~3 g/kg)の単回胃内投与は、投与後0.5時間から3時間までの累積摂食量を、投

与量依存的に、有意に低減させた。果糖の摂食量低減作用が、飽満感・満腹感によるものか、嫌悪によるものかを評価するために、条件付け味嫌悪試験を実施した。その結果、果糖(1 and 3 g/kg)は全く嫌悪行動を示さなかった。従って、果糖による摂食量低減作用は、飽満感・満腹感に起因するものと示唆された。

果糖の摂食量低減作用は、希少糖アルロースの腸 GLP-1 分泌促進と求心性迷走神経活性化を介した摂食量低減作用と類似で、健常マウスにおいては投与直後からの短期的な効果であった。そこで、果糖の摂食量低減作用に対する腸 GLP-1 と求心性迷走神経の作用を検証した。果糖は、単回胃内投与1時間後の門脈血中の GLP-1 濃度を有意に増加させた。果糖の摂食量低減作用は、GLP-1 受容体のノックアウトによって完全に消失した。さらに、カプサイシンによる求心性迷走神経の脱感作によっても、果糖の摂食量低減作用は大幅に減弱した。以上の結果より、果糖も、アルロースと同様、腸 GLP-1 と求心性迷走神経を介して摂食量を低減させた。

肥満では、レプチンやインスリンなどの摂食抑制性ホルモンの作用が効きにくい状態(レプチン抵抗性、インスリン抵抗性)となる。これら抵抗性の発症が肥満症を治療する上で大きな問題となっている。果糖による摂食量低減作用が、レプチン・インスリン抵抗性を生じた高脂肪食性肥満マウス(Diet-induced obese, DIO)においても有効であるか、検証した。DIO マウスへの果糖(1 or 3 g/kg)単回胃内投与は、共に、累積摂食量を投与後14時間まで有意に低減させた。この効果は通常食を摂取した健常マウスに対する効果よりも強力であった。さらに、果糖(3 g/kg)は、投与後24時間の摂食量を約8割まで有意に低減させ、翌日の24~48時間の摂食量は過食に転じることなく対照群と同じ摂食量にとどまり、その結果、果糖投与24時間と48時間後の体重変化は、対照の生理食塩水投与群と比較して、有意に低値を示した。以上の結果より、果糖の腸 GLP-1 分泌と求心性迷走神経を介した摂食量低減・過食予防作用は、希少糖アルロースと同様、DIO マウスにおいても有効であった。

(2) グルコースと果糖の同時摂取が果糖の有益効果に与える影響の検証

上述で報告の通り、果糖の単回胃内投与はマウスの摂食量を短期的に抑制した。他方、グルコース(1~3 g/kg)を一晩絶食させて空腹の状態のマウスに単回胃内投与しても摂食量は変化しなかった。この時、果糖は強く血中 GLP-1 濃度を上昇させたが、グルコースはその効果が弱かった。従って、GLP-1 分泌を強く誘導しないグルコースは、果糖と異なり、摂食行動に強く影響を与えないことが、マウスを用いた本実験系より明らかとなった。

次に、果糖とグルコースからなる二糖のスクロースを単回胃内投与し、その後の摂食量を測定した。スクロース(2 g/kg)を単回胃内投与しても摂食量を変化させなかった。門脈血中の GLP-1 濃度を測定したが、スクロースによって有意な GLP-1 分泌亢進は検出されなかった。従って、スクロースは、分子内に果糖を有しているものの、GLP-1 分泌能が弱く、摂食行動にも影響を与えなかった。

果糖とグルコースを同量含む溶液(共に1 g/kg)を、一晩絶食させたマウスに単回胃内投与し、摂食行動を測定した。その結果、果糖溶液にグルコースを添加することで、果糖の摂食量低減作用が著しく減弱した。そして、果糖による門脈血中 GLP-1 濃度上昇も、グルコースの添加で約1/2にまで有意に抑制した。以上の結果より、グルコースを果糖と同時に摂取することで、果糖による腸 GLP-1 分泌が減弱し、摂食量低減作用が減弱することが明らかとなった。

(3) グルコースによって分泌誘導される因子の探索と果糖の有益作用に対する関与

グルコースの単回胃内投与によって誘導される生体因子を探索した。グルコース投与後の門脈血を採血し、グルコースによって上昇する因子を分析した結果、因子 X に着目した。因子 X は、果糖よりグルコースの投与によって強く上昇した。果糖の単回胃内投与で生じる求心性迷走神経活性化(pERK1/2 発現上昇)と摂食量低減作用は、因子 X を腹腔内投与することで有意に減弱した。因子 X が果糖による腸 GLP-1 分泌を抑制している可能性を検証した。結果、因子 X は果糖による GLP-1 分泌亢進を約3/4までに有意に減弱させた。従って、グルコースは果糖の有益効果に必須である GLP-1 分泌を抑制する作用があり、その作用にグルコース誘導性因子 X が関与していることが分かった。

以上の結果より、果糖パラドクスの解明として、果糖は腸 GLP-1 分泌を促進させて求心性迷走神経を介した脳作用により有益機能を発揮することが分かった。しかし、果糖と同時にグルコースを摂取すると、グルコース誘導性因子 X が果糖による腸 GLP-1 分泌促進を阻害し、求心性迷走神経活性化作用を阻害し、有益作用(摂食量低減・過食予防作用)を阻害することが分かった。天然において、果糖を含む食品には必ずグルコースが存在する。特に、砂糖や異性化糖は、果糖と同量のグルコースが含まれる。果糖の有益作用(腸 GLP-1 と求心性迷走神経を介した脳機能)がグルコースによってマスクされる一方、過剰摂取した果糖は生体へ悪影響(脂肪肝など)を及ぼす。グルコース誘導性因子 X とその受容体を新たな作用標的とした新技術の開発は、美味しい果糖を健康的かつ効果的に利用できることを可能とするため、この萌芽研究を基盤としたさらなる研究が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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