

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：32203

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15653

研究課題名（和文）加齢に伴うエネルギー代謝変化への血糖コントロール指標1,5-AGの作用

研究課題名（英文）Effects of 1,5-AG, as one of the glycaemic control indicators, on age-related changes in energy metabolism

研究代表者

森田 亜須可 (Morita, Asuka)

獨協医科大学・医学部・助教

研究者番号：30780902

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）はヒトの体内に存在する糖アルコールである。近年、加齢により血中1,5-AG濃度が減少することが報告されているが、体内での1,5-AGの役割に関する報告は少なく、未だ不明な点が多い。本研究では、エネルギー代謝における「1,5-AGの生理学的役割」、加齢による「1,5-AG代謝の変化」を明らかにすることを最終目的とした。成熟マウスと高齢マウスにそれぞれ1,5-AGを投与し、エネルギー代謝を評価した。コントロールに比して1,5-AG投与群で有意な変化を有する遺伝子を認めことから、1,5-AGがエネルギー代謝に関与している可能性が推察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）は様々な食品に含まれており、日々の食事から摂取している。加齢に伴い血中1,5-AG濃度が減少することが報告されているが、1,5-AG減少に伴う生体への影響は未だ不明である。本研究では、1,5-AGのエネルギー代謝における役割の解明を目指し、1,5-AGがエネルギー代謝に関与している可能性を見出した。さらに、高齢マウスに対する1,5-AGの補充が動物個体レベルの糖代謝に不利な影響を与えないことが示されたことから、加齢による血中1,5-AGの減少を1,5-AGの補充により是正することが生体に有利な効果を示す可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：A sugar alcohol called 1,5-anhydro-D-glucitol (1,5-AG) exists in the human body. In recent years, it has been reported that the blood 1,5-AG concentration decreases with aging. However, the physiological role of 1,5-AG and the effects of its decrease are still largely unknown. In this study, our aim was to clarify two things: (1) the physiological role of 1,5-AG in energy metabolism and (2) the changes in 1,5-AG metabolism that occur with aging. Adult and aged mice were treated with 1,5-AG, respectively, and the changes in expression levels of genes involved in energy metabolism were assessed. Significant changes in gene expression were observed in the 1,5-AG-treated mice compared to the control group, suggesting the involvement of 1,5-AG in energy metabolism.

研究分野：薬理学

キーワード：1,5-アンヒドログルシトール

1. 研究開始当初の背景

1,5- アンヒドログルシトール (1,5-AG) はヒト体内に存在する糖アルコールである。その構造はグルコースに酷似しており、グルコース アナログともいわれる (図 1A)。1,5-AG は主に食物から摂取され、一部肝臓でグリコーゲンより合成される。血中 1,5-AG はグルコースと同様に腎糸球体でろ過され、原尿に入り、尿細管より 99.9% 再吸収される (図 1B)。この機構により健康者の血中 1,5-AG 濃度は 20 ~ 40 μ g/ml に維持されている [1]。一方、糖尿病患者の血中 1,5-AG 濃度は減少する [2]。尿細管における 1,5-AG の再吸収はグルコースと競合するため、原尿中のグルコースが多い糖尿病患者では 1,5-AG は再吸収されずに排出され、血中 1,5-AG 濃度が減少するとされている (図 1C)。この特性に基づき 1,5-AG は血糖コントロールの指標として臨床にて測定されている。しかしながら、臨床での知名度は高いものの 1,5-AG の体内の役割に関する基礎研究はほとんどなされておらず未だ不明な点が多い。

近年、臨床分野と基礎分野からそれぞれ血中 1,5-AG が血糖コントロールによらず加齢に伴い減少することが報告された [3, 4]。そのため、近年 1,5-AG は加齢マーカーとして注目を集めている。さらに 2020 年には 1,5-AG とフレイル (虚弱; 高齢者が筋力や活動が低下している状態) の関係も報告された [5]。フレイルではない高齢者に比してフレイルである高齢者の血中 1,5-AG 濃度は減少する。また、2019 年には遺伝性のグリコーゲン蓄積症の原因が 1,5-AG の代謝に関わる酵素の欠損であることも報告された [6]。これらの報告から 1,5-AG 代謝とエネルギー代謝の関与が示唆された。

2. 研究の目的

1,5-AG は血糖コントロール指標として知られているものの、「1,5-AG が体内で何をしているのか」は未だ明らかでない。老化に伴う 1,5-AG 減少の機序や影響も不明である。1,5-AG の加齢との関係と 1,5-AG がエネルギー代謝に関与しているという近年の報告から我々は「老化による細胞内エネルギー代謝の減少に 1,5-AG の代謝が関与している」という仮説を立て、1,5-AG の体内での作用を検証することとした。本研究では、体内での作用の中でもエネルギー代謝における「1,5-AG の生理学的役割」と加齢による「1,5-AG 代謝の変化」を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

目的：エネルギー代謝における「1,5-AG の生理学的役割」を明らかにする

方法(1)-1：血中 1,5-AG 高濃度モデルマウス作製

C57BL/6 マウス (8 週齢) に 1,5-AG を 1 週間あるいは 1 か月間投与し、血糖コントロール指標 (血糖、インスリン値、耐糖能) を評価する。肝臓・腎臓の機能を生化学検査にて検討する。

方法(1)-2：1,5-AG 投与マウスの各臓器におけるエネルギー代謝の評価

1,5-AG 投与マウスの臓器を摘出し、エネルギー代謝に関わる mRNA・タンパク (ヘキソキナーゼなどの解糖系関連酵素・脂肪酸合成酵素等) の増減を検討する。

目的：加齢による「1,5-AG 代謝の変化」を明らかにする

方法(2)：高齢マウスへの 1,5-AG 投与

48 週齢 (12 ヶ月齢) 以上の C57BL/6 マウスを高年齢モデルとし、1,5-AG を 1 ヶ月間投与し、血糖コントロール指標 (血糖、耐糖能) を評価する。

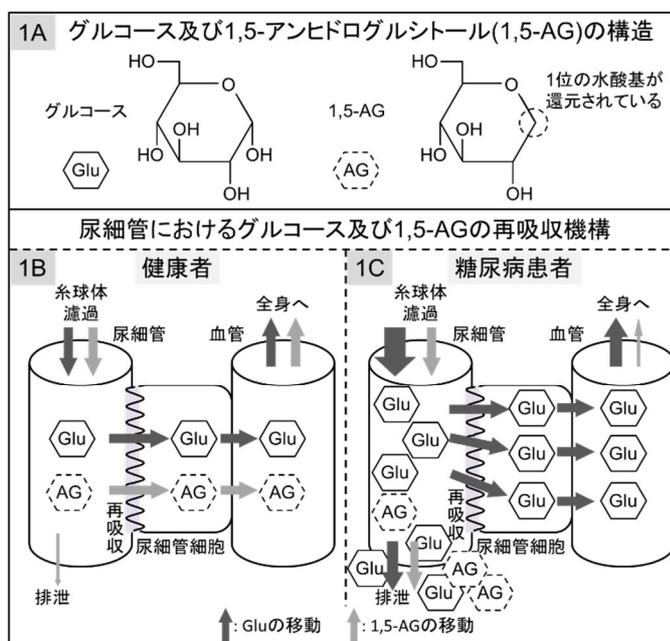


図1. 1,5-AGの構造 (A) と腎臓内におけるグルコースと1,5-AGの再吸収機構 (B:健康者, C:糖尿病患者)

4. 研究成果

方法(1)-1: 血中 1,5-AG 高濃度モデルマウス作製

1 週間 1,5-AG を投与した群の血中 1,5-AG 濃度は非投与群に比して全群で有意な増加を認め、さらに投与量と正相関の関係を認めた。体重、血糖値、インスリン値は 1,5-AG 投与濃度によらず変化を認めなかった。経口ブドウ糖負荷試験の血糖変化では、非投与群と 1,5-AG 投与群間で有意差を認めなかった。肝・腎重量、肝・腎機能指標に 1,5-AG 投与による明らかな変化は認めなかった。1 ヶ月間投与マウスにおいても、1,5-AG 投与による有意な血中 1,5-AG 濃度の増加を認めた。しかしながら、1 ヶ月間投与終了時点での体重、血糖、インスリン値に 1,5-AG 添加による変化を認めなかった。

方法(1)-2: 1,5-AG 投与マウスの各臓器におけるエネルギー代謝の評価

1 週間 1,5-AG を投与したマウスの腎臓を摘出し、mRNA を抽出して、エネルギー代謝に関連する遺伝子の mRNA をリアルタイム PCR にて定量的に評価した。コントロールに比して 1,5-AG 投与群で有意な変化を有する遺伝子を認めたことから、1,5-AG がエネルギー代謝に関与している可能性が推察された。さらに酸化ストレス低減に関与する遺伝子の発現量もリアルタイム PCR にて定量した。酸化ストレス軽減酵素であるカタラーゼ、Superoxide dismutase(SOD)1、SOD2、酸化ストレス関連遺伝子の発現を司る転写因子 NF-E2-related factor 2(Nrf2)、酸化ストレスによって発現が誘導される Heme oxygenase 1(HO-1)、活性酸素生成酵素 NADPH oxidase 4(NOX4) の遺伝子において、1,5-AG 投与による変化を認めなかった。また、1 ヶ月間 1,5-AG 投与したマウスにおいても腎臓を摘出し、同様の検討を行った。

方法(2): 高齢マウスへの 1,5-AG 投与

1,5-AG 投与前の時点で高齢マウスの体重は成熟マウス(8 週齢)に比して有意に増加していたが、血糖や血中 1,5-AG 濃度に有意な変化は認めなかった。高齢マウスにおいても、1,5-AG 投与群で非投与群に比して有意な血中 1,5-AG 濃度の増加を認めた。1,5-AG 投与による血中 1,5-AG 濃度の変化は成熟マウスと高齢マウスで差を認めず、血中濃度の増加も同程度であった(図 2)。このことから、投与した 1,5-AG の体内動態は、成熟マウスと高齢マウスで大きく変化しないことが予想された。

体重、随時血糖において、1,5-AG 投与群と非投与群で有意な差は認めなかった。経口

グルコース負荷試験では、グルコース投与前、投与後 30 分、60 分、90 分の血糖値には週齢による差を認めなかったが、120 分時の血糖は成熟マウスに比して高齢マウスで有意に高値を示した。しかしながら、経口グルコース負荷後の血糖変化においても 1,5-AG 投与による変化は認めなかった。成熟および高齢個体共に 1 ヶ月間の血中 1,5-AG 高濃度誘導は血糖コントロールに影響しないことが示された。

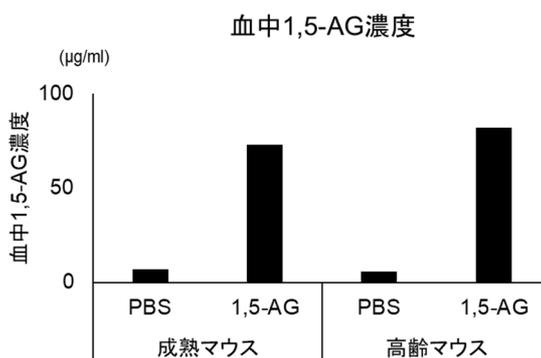


図2. 1,5-AG投与6~7日目の血中1,5-AG濃度 (成熟マウスと高齢マウスの比較)

[引用文献]

1. Yamanouchi T, Tachibana Y, Akanuma H, Minoda S, Shinohara T, Moromizato H, Miyashita H, Akaoka I. Origin and disposal of 1,5-anhydroglucitol, a major polyol in the human body. *Am J Physiol.* 1992. 263(2 Pt 1):E268-73.
2. Akanuma H, Ogawa K, Lee Y, Akanuma Y. Reduced levels of plasma 1,5-anhydroglucitol in diabetic patients. *J Biochem.* 1981. 90(1):157-62.
3. Ouchi M, Oba K, Yamashita H, Okazaki M, Tsunoda M, Ohara M, Sekimizu K, Watanabe K, Suzuki T, Nakano H. Effects of sex and age on serum 1,5-anhydroglucitol in nondiabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2012. 120(5):288-95.
4. Chaleckis R, Murakami I, Takada J, Kondoh H, Yanagida M. Individual variability in human blood metabolites identifies age-related differences. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016. 19;113(16):4252-9.
5. Kameda M, Teruya T, Yanagida M, Kondoh H. Frailty markers comprise blood metabolites involved in antioxidation, cognition, and mobility. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Apr 28;117(17):9483-9489.
6. Veiga-da-Cunha M, Chevalier N, Stephenne X, Defour JP, Paczia N, Ferster A, Achouri Y, Dewulf JP, Linster CL, Bommer GT, Van Schaftingen E. Failure to eliminate a phosphorylated glucose analog leads to neutropenia in patients with G6PT and G6PC3 deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 Jan 22;116(4):1241-1250.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ouchi Motoshi, Morita Asuka, Satoh Keitaro, Kobayashi Shunsuke, Terada Misao, Kon Hiroe, Hayashi Keitaro, Suzuki Tatsuya, Oba Kenzo, Sugihara Hitoshi, Yasutake Masahiro, Anzai Naohiko, Fujita Tomoe	4. 巻 149
2. 論文標題 Effects of 1,5-anhydro-D-glucitol on insulin secretion both in in vitro and ex vivo pancreatic preparations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 66~72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2022.03.005	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 Asuka Morita, Motoshi Ouchi, Keitaro Satoh, Shunsuke Kobayashi, Misao Terada, Hidefumi Wakashin, Hiroe Kon, Keitaro Hayashi, Naohiko Anzai, Akira Shimizu, Hitoshi Sugihara, Kenzo Oba, Tomoe Fujita	4. 巻 35
2. 論文標題 The Effects of Trypsin Inhibitor on Insulin Secretion Using Rat Pancreas in an Organ Bath	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 2551-2558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.12537	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 森田亜須可、藤田朋恵、大庭建三、安武正弘、安西尚彦、大内基司.	4. 巻 45
2. 論文標題 1,5-アンヒドログルシトールに関する基礎研究の遷移	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 消化と吸収	6. 最初と最後の頁 96-99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 森田亜州華、大内基司、寺田節、鈴木達也、大庭建三、安武正弘、安西尚彦、藤田朋恵
2. 発表標題 血中1,5-アンヒドログルシトール高濃度モデルの糖代謝指標の変化
3. 学会等名 第53回日本消化吸収学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森田亜州華、大内基司、小林俊介、佐藤慶太郎、本間知夫、小林未果、鈴木達也、大庭建三、安武正弘、安西尚彦、藤田朋恵
2. 発表標題 1,5-アンヒドログルシトールの糖代謝における役割解明
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Asuka Morita, Motoshi Ouchi, Keitaro Satoh, Shunsuke Kobayashi, Naohiko Anzai, Akira Shimizu, Hitoshi Sugihara, Kenzo Oba, Tomoe Fujita
2. 発表標題 Effects of trypsin inhibition on endocrine function in isolated rat pancreas
3. 学会等名 Experimental Biology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森田亜州華、大内基司、寺田節、大庭建三、藤田朋恵
2. 発表標題 1,5-アンヒドログルシトールの7日間持続投与マウスにおける血糖変化
3. 学会等名 第43回日本栄養アセスメント研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森田亜州華、大内基司、寺田節、大庭建三、清水章、藤田朋恵.
2. 発表標題 血中1,5- アンヒドログルシトール高濃度誘導モデルマウスにおける血糖およびインスリン値の変化.
3. 学会等名 第77回 日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2023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
--	---------------------------	-----------------------	----

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