

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 20 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23300274

研究課題名(和文)ヒスチジン誘導体の糖代謝における役割

研究課題名(英文)Role of histidine in glucose metabolism

研究代表者

井上 啓(Inoue, Hiroshi)

金沢大学・脳・肝インターフェースメディスン研究センター・教授

研究者番号：50397832

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円、(間接経費) 4,170,000円

研究成果の概要(和文)：肝臓STAT3は、中枢神経性肝糖新生調節の肝臓作用分子であり、活性化に伴い肝糖産生を抑制する。我々は、肝臓STAT3が、タンパク質摂取に伴う高ヒスチジン血症に伴い、活性化される事を見出した。ヒスチジン投与により肝臓STAT3は活性化し、インスリンによる肝糖産生抑制を増強する。ヒスチジンによる肝糖産生調節作用は、中枢神経ヒスタミンH1受容体阻害により消失した。ヒスチジンが、インスリンと同様に、中枢神経ヒスタミン作用を介して、肝臓STAT3を活性化し、肝糖新生酵素遺伝子発現を抑制する事を示唆している。中枢神経で、ヒスチジンとインスリンの作用は、肝糖産生抑制に関しては相加的に作用することも見出した。

研究成果の概要(英文)：We previously revealed that hepatic STAT3 decreases the expression of hepatic gluconeogenic enzymes and suppresses hepatic glucose production. Here, we show that increased plasma histidine caused by protein intake resulted in hepatic STAT3 activation. Intravenous and intracerebroventricular administration of histidine also activated hepatic STAT3 and augmented the suppression of hepatic glucose production by insulin. Inhibition of hepatic glucose production by histidine was blocked by inhibiting histamine H1 receptors in the central nervous system. Therefore, histidine activates hepatic STAT3 and suppresses hepatic glucose production via central histamine action. In the central nervous system, the mechanisms of histidine and insulin are independent, but have additive inhibitory effects on hepatic glucose production. This suggests that central histidine-mediated suppressive action on hepatic glucose production is a potential target for the treatment of type 2 diabetes.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：生活科学・食生活学

キーワード：アミノ酸 肝糖脂質代謝 食生活

1. 研究開始当初の背景

食事の西洋化に伴い、メタボリック症候群が増加し続けている。メタボリック症候群の増加を克服するためには、食生活習慣の改善による一次予防が必要不可欠である。メタボリック症候群の病因であるインスリン抵抗性は、炭水化物・脂質の過剰摂取と密接に関与し、炭水化物・脂質の過剰摂取によるインスリン抵抗性発症メカニズムについて詳細な解析がなされている。一方で、3大栄養素の一つである蛋白質・ペプチド・アミノ酸の摂取も、個体糖代謝に多大な影響を及ぼすことが知られている。実際に、高蛋白質・低炭水化物食摂取により、体重の減少・個体糖代謝の改善を来すことが知られている。しかし、蛋白質・ペプチド・アミノ酸摂取の個体糖代謝・メタボリック症候群への作用は、摂取する“量”に基づいて判断されることが多く、その“質”についての十分な評価はなされていない。

代表者は、代表者が見出した中枢神経作用によるエネルギー代謝メカニズムを利用し、メタボリック症候群治療食品有効成分スクリーニング法の開発に取り組んでいる。その過程において、ヒスチジン誘導体を多く含むペプチド・アミノ酸食材は、マウスを用いた検討から、ヒスチジン誘導体の少ない食材に比して、単回摂取においても糖代謝が改善していることを見出している。ヒスチジンや、その誘導体であるカルノシン・アンセリンが、長期投与によって個体糖代謝を改善することが指摘され(Eur J Pharmacol 513:145, 2005、Diabetes 56:2425, 2007)、ヒスチジン投与により中枢神経ヒスタミンが増加し、摂食量調節に関与することなども報告されている(Exp Biol Med 227:63, 2002)。しかし、ヒスチジン誘導体による糖代謝改善作用のメカニズムは十分に解明されていない。

ヒスチジンが中枢神経に作用し摂食を調節することが報告されている。ヒスチジン誘導体は、代表者が解明してきた中枢神経性の糖代謝調節作用に作用して糖代謝を改善するのかもしれない。実際に、代表者は、予備検討からヒスチジンやその誘導体により中枢神経性糖代謝エフェクターが肝臓において活性化されることを見出している。

2. 研究の目的

ヒスチジンの糖代謝改善作用を解明することを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

ヒスチジンの糖代謝改善作用の解明を目的として、主に、マウスを用いた代謝解析から、1) 肝・筋・脂肪組織(インスリン作用臓器)の糖代謝調節におけるヒスチジン誘導体の役割の解明と、2) インスリン作用臓器の糖代謝を調節する中枢神経への作用、すなわち中枢神経性糖代謝調節へのヒスチジン誘導体の作用について検討する。

4. 研究成果

まず、ヒスチジンによる糖代謝改善作用の責任臓器の同定を行った。インスリン作用臓器において、肝臓は糖産生・糖取り込み・グリコーゲン合成・脂肪合成燃焼蓄積、筋は糖取り込みと糖脂肪利用、脂肪は糖取り込みと脂肪蓄積を、それぞれの異なる役割を有している。そこで、高インスリンクランプ法を用いて、ヒスチジン投与下での臓器ごとの糖代謝調節についての検討を行った。その結果、ヒスチジン投与により肝糖産生が抑制されることを見出している。また、ヒスチジンによる肝糖代謝改善作用は肝臓 S T A T 3 活性化に伴うものであることを明らかにしている。さらに、肥満動物におけるヒスチジン作用を検討したところ、ヒスチジンによる肝糖産生改善作用は減弱傾向を示した。ヒスチジンは脳内ヒスタミンを増加させることが知られている。ヒスチジンによる肝糖産生抑制作用は、脳内ヒスタミン作用阻害によって、消失した。この結果は、ヒスチジンにより糖代謝改善作用が脳内ヒスタミン作用であることを示唆している。

そこで、肝臓特異的 S T A T 3 欠損マウスおよびヒスタミン H 1 受容体欠損マウスを用いた検討を行った。ヒスチジン投与によっても、肝臓特異的 S T A T 3 欠損マウスにおいて、肝糖産生は抑制されなかった。このことは、ヒスチジン作用による肝糖産生抑制が肝臓 S T A T 3 を介して行われることを示唆している。次に、ヒスタミン H 1 受容体 (H 1 R) 欠損マウスを用いた検討を行った。H 1 R 欠損マウスでは、ヒスチジン投与による肝糖産生抑制作用は障害されていた。このことは脳内 H 1 R 阻害剤投与によるヒスチジン依存性の肝糖産生抑制作用の障害を支持する知見である。

ヒスチジン投与による肝臓 S T A T 3 活性化における、H 1 R の役割を検討するために、H 1 R 欠損マウスおよび脳内 H 1 R 阻害剤投与による検討を行った。H 1 R 欠損マウスまたは脳内 H 1 R 阻害剤投与により、ヒスチジン投与による肝臓 S T A T 3 活性化は障害された。ヒスチジンは、脳 H 1 R から肝臓 S T A T 3 を介して、肝糖産生を抑制する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計9件)

1. Kimura K, Nakamura Y, Inaba Y, Matsumoto M, Kido Y, Asahara S, Matsuda T, Watanabe H, Maeda A, Inagaki F, Mukai C, Takeda K, Akira S, Ota T, Nakabayashi H, Kaneko S, Kasuga M, Inoue H. Histidine augments the suppression of hepatic glucose production by central insulin action.

- Diabetes. 2013 Jul;62(7):2266-77. 査読有.
2. Kimura I, Ozawa K, Inoue D, Imamura T, Kimura K, Maeda T, Terasawa K, Kashihara D, Hirano K, Tani T, Takahashi T, Miyauchi S, Shioi G, Inoue H, Tsujimoto G. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun.* 2013;4:1829. 査読有.
 3. Lee YS, Sasaki T, Kobayashi M, Kikuchi O, Kim HJ, Yokota-Hashimoto H, Shimpuku M, Susanti VY, Ido-Kitamura Y, Kimura K, Inoue H, Tanaka-Okamoto M, Ishizaki H, Miyoshi J, Ohya S, Tanaka Y, Kitajima S, Kitamura T. Hypothalamic ATF3 is involved in regulating glucose and energy metabolism in mice. *Diabetologia.* 2013 Jun;56(6):1383-93. 査読有.
 4. Asahara S, Shibutani Y, Teruyama K, Inoue HY, Kawada Y, Etoh H, Matsuda T, Kimura-Koyanagi M, Hashimoto N, Sakahara M, Fujimoto W, Takahashi H, Ueda S, Hosooka T, Satoh T, Inoue H, Matsumoto M, Aiba A, Kasuga M, Kido Y. Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 (RAC1) regulates glucose-stimulated insulin secretion via modulation of F-actin. *Diabetologia.* 2013 May;56(5):1088-97. 査読有.
 5. Kitade H, Sawamoto K, Nagashimada M, Inoue H, Yamamoto Y, Sai Y, Takamura T, Yamamoto H, Miyamoto KI, Ginsberg HN, Mukaida N, Kaneko S, Ota T. CCR5 Plays a Critical Role in Obesity-Induced Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance by Regulating Both Macrophage Recruitment and M1/M2 Status. *Diabetes.* 2012 Jul;61(7):1680-90. 査読有.
 6. Sakai M, Matsumoto M, Tujimura T, Yongheng C, Noguchi T, Inagaki K, Inoue H, Hosooka T, Takazawa K, Kido Y, Yasuda K, Hiramatsu R, Matsuki Y, Kasuga M. CITED2 links hormonal signaling to PGC-1 acetylation in the regulation of gluconeogenesis. *Nat Med.* 2012 Mar;18(4):612-7. 査読有.
 7. Kimura K, Yamada T, Matsumoto M, Kido Y, Hosooka T, Asahara S, Matsuda T, Ota T, Watanabe H, Sai Y, Miyamoto K, Kaneko S, Kasuga M, Inoue H*. Endoplasmic Reticulum Stress Inhibits STAT3-dependent Suppression of

Hepatic Gluconeogenesis via Dephosphorylation and Deacetylation. *Diabetes.* 2012 Jan; 61(1):61-73. 査読有.

8. Inoue H. Regulation of glucose metabolism by central insulin action. *Biomedical Reviews.* 2011; 22:31-39. 査読有.
9. Koyanagi M, Asahara S, Matsuda T, Hashimoto N, Shigeyama Y, Shibutani Y, Kanno A, Fuchita M, Mikami T, Hosooka T, Inoue H, Matsumoto M, Koike M, Uchiyama Y, Noda T, Seino S, Kasuga M, Kido Y. Ablation of TSC2 Enhances Insulin Secretion by Increasing the Number of Mitochondria through Activation of mTORC1. *PLoS One.* 2011; 6(8):e23238. 査読有.

[学会発表](計11件)

1. 井上啓: 金沢大学次世代重点研究プログラム 第4回「食」による生活習慣病予防医学の展開シンポジウム「食と肝糖産生の制御」2013年11月21日(金沢)
2. 木村久美、松本道宏、春日雅人、井上啓: 第34回日本肥満学会「ヒスチジンは、中枢神経を介してインスリン作用による肝糖産生抑制を増強する」2013年10月11日(東京)
3. 木村久美、松本道宏、春日雅人、井上啓: 第31回 内分泌代謝学サマーセミナー「ヒスチジンは中枢神経を介してインスリン作用による肝糖新生を抑制する」2013年7月12日(大分)
4. 木村久美、井上啓: 第67回 日本栄養・食糧学会「ヒスチジンは、中枢神経を介してインスリン作用による肝糖産生抑制を増強する」2013年5月25日(名古屋)
5. 木村久美、松本道宏、春日雅人、井上啓: 第56回日本糖尿病学会年次学術集会「ヒスチジンは、中枢神経を介してインスリン作用による肝糖産生抑制を増強する」2013年5月18日(熊本)
6. 木村久美、松本道宏、春日雅人、井上

啓：第 86 回日本内分泌学術総会「ヒスチジンは、中枢神経を介してインスリン作用による肝糖産生抑制を増強する」2013 年 4 月 25 日（仙台）

7. 木村久美、中村雄介、松本道宏、春日雅人、井上啓：第 24 回分子糖尿病学シンポジウム「ヒスチジンは、中枢神経を介してインスリン作用による肝糖産生抑制を増強する」2012 年 12 月 8 日（東京）
8. 井上啓：第 3 回「食」による生活習慣病予防医学の展開シンポジウム「ヒスチジンによる肝糖代謝調節」2012 年 12 月 6 日（金沢）
9. 木村久美、井上啓：第 33 回日本肥満学会「ヒスチジンは中枢作用を介して肝糖新生を抑制する」2012 年 10 月 12 日（京都）
10. 稲葉有香、井上啓：内分泌代謝学サマーセミナー 30th JES Summer Seminar on Endocrinology & Metabolism 2012 年 7 月（群馬）
「小胞体ストレス依存性の STAT3 活性化障害は PERK/eIF2 を介する」
11. 木村久美、太田嗣人、井上啓：第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会「ヒスチジン摂取による肝糖新生抑制作用の解明」2012 年 5 月 19 日（横浜）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://inoue.w3.kanazawa-u.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井上 啓 (INOUE HIROSHI)

金沢大学脳・肝インターフェースメディスン
研究センター・教授

研究者番号：50397832

(2) 研究分担者

芳賀 早苗 (HAGA SANAÉ)

北海道大学・保健科学研究院・博士研究員

研究者番号：60706505

(3) 連携研究者

該当なし