

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08769

研究課題名(和文) 希少糖を用いた糖尿病の新しい治療戦略

研究課題名(英文) Novel strategy for diabetes using rare sugar

研究代表者

稲寺 秀邦 (Inadera, Hidekuni)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・教授

研究者番号：10301144

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：希少糖は自然界にわずかに存在する単糖類であり様々な生理作用を有している。なかでもD-Psicose (D-ribo-2-hexulose：以下プシコース)は、動物実験等によりグルコース低下作用が報告されている。本研究では希少糖を用いた糖尿病の新しい治療戦略を確立する目的で、培養細胞を用いて、プシコースの有効性および作用分子機構を検討した。その結果プシコースが糖尿病の新たな治療手段となりうる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We have investigated the therapeutic possibility of rare sugar psicose for treatment with type 2 diabetes. Our results suggested that psicose can be a novel therapeutic method for treatment of type 2 diabetes.

研究分野：衛生学

キーワード：糖尿病

1. 研究開始当初の背景

2型糖尿病患者は、わが国をはじめとする先進国のみならずアジアの発展途上国においても増加しており、有効な予防・治療戦略を確立することは公衆衛生上、喫緊の課題である。糖尿病予防・治療の第一は、生活習慣要因とりわけ食習慣の適正化・是正であるが、長期の実効性に乏しく、効果は十分にはあがっていないのが実状である。日本人における糖尿病の病態は、内臓脂肪型肥満によるインスリン抵抗性を示すものが増加傾向にあり、食事療法の重要性はますます高まっている。近年、糖尿病治療における糖質制限食の有用性が報告されているが、課題も指摘されており、糖尿病における適正な栄養素の摂取比率や内容については、十分な科学的検証が行われておらず、今後の課題として残されている。

希少糖は、自然界にわずかに存在する単糖類であり、抗う蝕性を持つキシリトール等およそ60種類が知られている。なかでもD-Psicose (D-ribo-2-hexulose: 以下プシコース) は、動物実験により以下のような作用を有することが報告されている。

1. プシコースは、ラット肝臓内の脂肪合成酵素の活性を低下させる。
2. プシコースをラットに投与すると、血中グルコース濃度が低下し、脂肪蓄積量が減少する。
3. プシコースは、糖尿病モデル動物OLETFラットのインスリン抵抗性を改善する。

以上のように、プシコースの糖尿病改善作用が示唆されているが、その詳細な分子機構は不明である。また糖尿病合併症として発症する網膜症などの最小血管症、動脈硬化症などの大血管症は、糖毒性 (glucose toxicity) が原因のひとつであると考えられているため、プシコースは糖毒性を軽減することにより、これら合併症を改善する効果も期待できる。

以上の背景により、本研究では希少糖プシ

コースに着目し、糖尿病治療の新しい治療戦略となる可能性について検討した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、希少糖を用いた糖尿病の新しい治療戦略を確立するために、希少糖作用の分子機構を実験的に明らかにすることである。そのために培養細胞を用いた細胞生物学的・分子生物学的検討により、プシコースの作用機構を検討する。

糖尿病合併症は糖毒性により生じるが、高血糖は細胞に酸化ストレスを誘導し、細胞内のストレス応答経路を活性化することが報告されている。これらのことを踏まえ、糖毒性に対するプシコースの軽減効果について実験的に検討した。

3. 研究の方法

希少糖の酸化ストレス抑制作用: われわれは、高血糖がヒト胎盤絨毛細胞の細胞内酸化ストレスを増加させることを報告した (Endocr. J. 57; 567, 2010)。酸化ストレスは、糖毒性の基盤のひとつであると推測されている。そこで培養細胞を用いて高血糖が細胞内酸化ストレスに及ぼす影響についてさらに詳細を検討した。細胞を高グルコース下で培養後、細胞内 ROS (reactive oxygen species) 産生、およびカタラーゼ、SOD (superoxide dismutase) 等の抗酸化酵素の発現と活性に及ぼす影響を検討した。グルコースの代わりにプシコースを添加した時、これらのパラメーターに及ぼす影響について検討した。

希少糖の脂肪蓄積能およびアディポカイン分泌に及ぼす影響: 培養脂肪細胞株 3T3-L1 細胞 (以下 L1 細胞) は脂肪合成能を有し、脂肪細胞のモデルとして用いられている。L1 細胞を高グルコース下で培養した時の脂肪蓄積能、細胞内の中性脂肪含量を検討した。また悪玉アディポカインである TNF- α 、IL-6 の分泌、善玉アディポカインであるアデ

イポネクチンの産生変化について検討した。グルコースの代わりにブシコースを添加した時、これらのパラメーターに及ぼす影響について検討した。

4 . 研究成果

培養細胞を高グルコース下で培養すると細胞内 ROS 産生が増加し、カタラーゼ、SOD の活性は低下傾向になった。これらの変化を希少糖ブシコースが軽減させる可能性が示唆された。

L1 細胞を高グルコース下で培養すると、脂肪蓄積能が亢進し、細胞内の中性脂肪含量が増加した。また悪玉アディポカインである TNF- α 、IL-6 の分泌が増加する一方、アディポネクチン分泌が低下した。ブシコースはこれらの変化を軽減する可能性が示唆された。

以上の結果より、希少糖ブシコースは糖尿病治療の新しい治療手段となる可能性が推測された。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計7件)

Cui ZG, Jin YJ, Sun L, Zakki SA, Li ML, Feng QW, Kondo T, Ogawa R, Inadera H. Potential hazards of fenvalerate in massive pollution influence the apoptosis sensitivity. J Appl Toxicol. 2018 Feb;38(2):240-247. doi: 10.1002/jat.3517.

Zakki SA, Cui ZG, Sun L, Feng QW, Li ML, Inadera H. Baicalin augments hyperthermia-induced apoptosis in U937 cells and modulates the MAPK pathway via ROS generation. Cell Physiol Biochem. 2018 45(6):2444-2460. doi: 10.1159/000488263.

Sun L, Cui ZG, Zakki SA, Feng QW, Li ML, Inadera H. Mechanistic study of nonivamide enhancement of hyperthermia-induced apoptosis in U937

cells. Free Rad Biol Med.

2018;120:147-159.. doi:

10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.017.

Hamazaki K, Harauma A, Tanabe S, Namai M, Moriguchi T, Inadera H. Association of serum n-3 polyunsaturated fatty acids with psychological distress in the second and third trimesters of pregnancy: Adjunct Study of Japan Environment and Children's Study. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2016 Nov; 114:21-27. doi: 10.1016/j.plefa.2016.09.005.

Mizuno S, Nishigori H, Sugiyama T, Takahashi F, Iwama N, Watanabe Z, Sakurai K, Ishikuro M, Obara T, Tatsuta N, Nishijima I, Fujiwara I, Arima T, Kuriyama S, Metoki H, Nakai K, Inadera H, Yaegashi N; Japan Environment & Children's Study Group. Association between social capital and the prevalence of gestational diabetes mellitus: An interim report of the Japan Environment and Children's Study. Diabetes Res Clin Pract. 2016 Oct; 120: 132-141. doi: 10.1186/s12884-016-1041-6.

Kanatani KT, Hamazaki K, Inadera H, Sugimoto N, Shimizu A, Noma H, Onishi K, Takahashi Y, Itazawa T, Egawa M, Sato K, Go T, Ito I, Kurozawa Y, Konishi I, Adachi Y, Nakayama T; Japan Environment & Children's Study Group. Effect of desert dust exposure on allergic symptoms: A natural experiment in Japan. Ann Allergy Asthma Immunol. 2016 May; 116(5): 425-430.e7. doi: 10.1016/j.anai.2016.02.002.

Hamazaki K, Harauma A, Otaka Y, Moriguchi T, Inadera H. Serum n-3 polyunsaturated fatty acids and psychological distress in early

pregnancy: Adjunct case-control study of the Japan Environment and Children's Study. *Transl Psychiatry* 2016 Feb 16;6:e737. doi: 10.1038/tp.2016.2.

[学会発表](計7件)

Inadera H. Present status and future perspective on "Environmental Health and Preventive Medicine" シンポジウム5 Perspective on "Environmental Health and Preventive Medicine" in a new era of preventive medicine. 第88回日本衛生学会学術総会, 2018, 3,22-24, 東京

Feng Q, Cui ZG, Li ML, Jin Y, Sun L, Zakki SA, Kondo T, Inadera H.

Dihydromyricetin による温熱誘発ヒトリンパ腫 U937 細胞アポトーシスの抑制効果. 第88回日本衛生学会学術総会, 2018, 3,22-24, 東京

Cui ZG, Jin YJ, Li ML, Sun L, Zakki SA, Inadera H. 温熱誘発アポトーシスにおけるシコニンの増強効果とその分子メカニズム. 第88回日本衛生学会学術総会, 2018, 3,22-24, 東京

Li ML, Cui ZG, Zakki SA, Feng Q, Sun L, Inadera H. AIC13 が誘導する 5-FU による肝細胞がん化学療法の抵抗性とその分子メカニズム. 第88回日本衛生学会学術総会, 2018, 3,22-24, 東京

Feng Q, Cui ZG, Jin Y, Sun L, Li ML, Zakki SA, Kondo T, Inadera H. Protective effects of dihydromyricetin on hyperthermia-induced apoptosis in human myelomonocytic lymphoma U937 cells. 日本ハイパーサ - ミア学会第34回大会; 2017 Sep 15-16; 京都.

Zakki SA, Cui ZG, Sun L, Li ML, Feng Q, Inadera H. Baicalin enhanced hyperthermia-induced apoptosis with involvement of MAPK pathway. 日本ハイパーサ - ミア学会第34回大会; 2017 Sep 15-16; 京都.

Sun L, Cui ZG, Zakki SA, Feng Q, Inadera H. Mechanistic study of nonivamide enhancement of hyperthermia-induced apoptosis in U937 cells. 日本ハイパーサ - ミア学会第34回大会; 2017 Sep 15-16; 京都.

6. 研究組織

(1)研究代表者

稲寺 秀邦 (INADERA, Hidekuni)

富山大学大学院・医学薬学研究部(医学)・

教授

研究者番号 10301144

(2)研究分担者

崔 正国 (CUI, Zheng-Guo)

富山大学大学院・医学薬学研究部(医学)・

助教

研究者番号: 90572115