

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：23401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K11050

研究課題名(和文) マイオカインとしてのタウリンの代謝調節作用の解明

研究課題名(英文) Metabolic modulation of taurine as a myokine.

研究代表者

村上 茂 (Murakami, Shigeru)

福井県立大学・生物資源学部・特命教授

研究者番号：50740990

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、タウリンが生体内で「マイオカイン(筋肉から分泌される活性物質)」として機能している可能性を検証した。ストレプトゾトシン誘発1型糖尿病マウスへのタウリン投与により、肝臓のタウリン量が増加し、糖尿病による肝臓の糖代謝異常が改善されると同時に、血糖値の低下が見られた。糖尿病マウスでは肝臓のグリコーゲンが枯渇し糖代謝異常が引き起こされたが、タウリンは肝臓への糖取り込みを担うGLUT-2発現を増加させグリコーゲン合成を促進することにより、肝臓での糖代謝を正常化したと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満や糖尿病などの生活習慣病予防において、運動が高い効果を示すことは良く知られている。タウリンはさまざまな機能を有する生体内物質で全身に分布しているが、約70%は筋肉に存在し、運動により筋肉からタウリンが遊離し、血中濃度が増加することが知られている。本研究結果から、糖尿病モデルマウスでは、投与したタウリンは血中を介して肝臓に運ばれ、糖代謝改善や抗酸化作用により糖尿病を改善することが示された。今後、運動による筋肉からのタウリンの遊離メカニズム等の解明が必要であるが、筋肉からのタウリン遊離増加が、運動による生活習慣病の予防効果の一端を担っている可能性が考えられる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to verify the possibility that taurine functions as a "myokine" (an active substance secreted by muscle). Focusing on glucose metabolism in the liver, we examined the effects of taurine administration in a mouse model of streptozotocin-induced type 1 diabetes. Taurine administration increased the amount of taurine in the liver, improved the abnormal glucose metabolism in the liver caused by the onset of diabetes, and reduced blood glucose levels. Although hepatic glycogen was depleted and glucose metabolism was disrupted in diabetic mice, taurine normalized sugar metabolism in the liver by increasing GLUT2, which is responsible for sugar uptake in the liver, and promoting glycogen synthesis.

研究分野：薬理学、食品機能学

キーワード：タウリン マイオカイン 糖尿病 運動

1. 研究開始当初の背景

タウリンは生体内に 0.1% (重量比) 存在するアミノ酸誘導体で、浸透圧調節作用、タンパク質安定化作用、Ca²⁺調節作用、抗酸化作用などを介してさまざまな生理・薬理作用を示す。タウリンはほぼ全身に分布しているが、筋肉には約 70% が存在し、筋収縮や運動能の維持において重要な役割を担っている。ヒトや実験動物において、運動により筋肉からタウリンが遊離することが知られているが、この生理的意義は不明である。

筋肉 (骨格筋) からは「マイオカイン」と呼ばれるさまざまな生理活性物質が分泌され、他の臓器に影響を与えることが知られている。タウリンが筋肉に多く存在し、運動により遊離することは、運動時の筋肉からのタウリンの遊離 (分泌) が、内分泌系を含む生体機能に影響を与えている可能性があり、マイオカインとしての役割が示唆される。

2. 研究の目的

本研究では、筋肉に存在し運動とともに血中に遊離するタウリンがマイオカインとして作用し、運動による健康増進効果等の一端を担っている、という仮説の検証を目的とした。タウリンの標的作用として、肝臓における糖代謝改善作用に着目し、マウスの 1 型糖尿病モデルにおけるタウリンの作用を検討した。また、運動時における筋肉からのタウリンの遊離 (分泌) に関してメカニズムを含め検討を試み、タウリンのマイオカインとしての作用の検証を行った。

3. 研究の方法

6 週齢の雄性 C57BL/6J マウス (日本クレア) を使用し、1 群 12 匹で 1 週間の馴化後試験に使用した。1 型糖尿病はストレプトゾトシン (STZ) 200mg/kg を腹腔内投与することにより発症させた。タウリンは水に 3% の割合で溶解し自由摂取させた。体重および血糖値は毎週測定し、血糖値の測定は尾静脈の血液を使用し自動血糖測定器 (テルモ) により行った。肝臓のグリコーゲンは肝臓を Tris 緩衝液でホモジナイズし、キットにて測定した。肝臓のタウリンは HEPES 緩衝液にて肝臓をホモジナイズし、OPA 試薬にて誘導体化した後、HPLC にて測定した。遺伝子発現は、RT-PCR にて測定した。一部のマウスは、ホルマリン灌流を行った後、病理組織作製に使用した。

4. 研究成果

(1) マウスにおけるタウリンの糖代謝改善作用

ストレプトゾトシン (STZ) 誘発 1 型糖尿病マウスにおいて、タウリン投与群では 1, 2, 5 週目の血糖値は有意に低値で、最終週のケトン体の増加が抑制され、血中インスリン値は回復傾向を示した (図 1)。

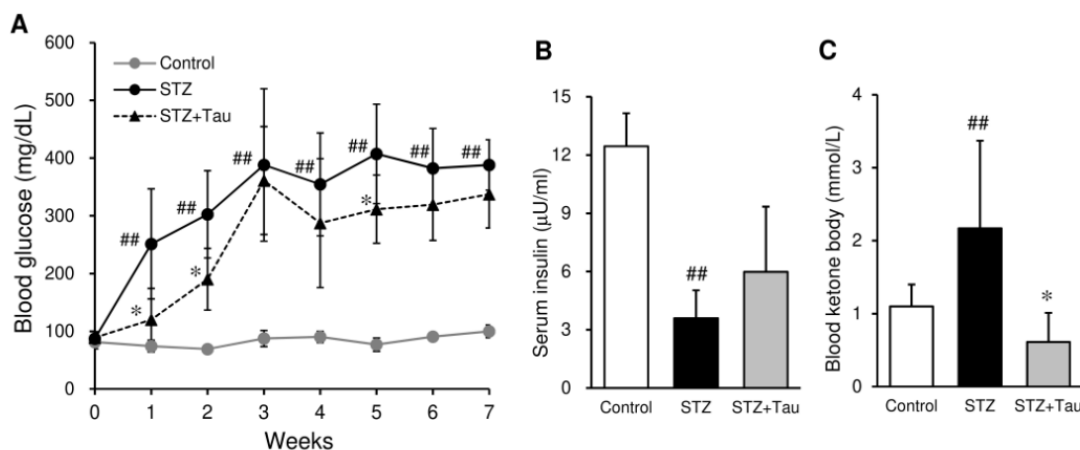


図 1 タウリンの血中グルコース (A)、インスリン (B)、ケトン体 (C) に対する作用
Control: 正常群、STZ: STZ 誘発糖尿病群、STZ+Tau: タウリン投与群

肝臓のグルコースおよびグリコーゲン量は、糖尿病で減少し、タウリン投与で顕著に回復した (図 2)。タウリンの肝臓の糖代謝改善作用のメカニズムを解明するために、肝臓における糖の合成および代謝に関連する分子の遺伝子発現を調べた。その結果、肝臓において糖の取り込みを担っている GLUT-2 の発現増加が確認された (図 3D)。さらにマイクロアレイ解析からも、タウリン投与により GLUT-2 や肝臓のグリコーゲン合成に関連する分子の発現増加が見られた。糖尿

病マウスでは肝臓のタウリン量の減少が見られたが(図 4A) タウリン投与によりタウリン量は回復した。

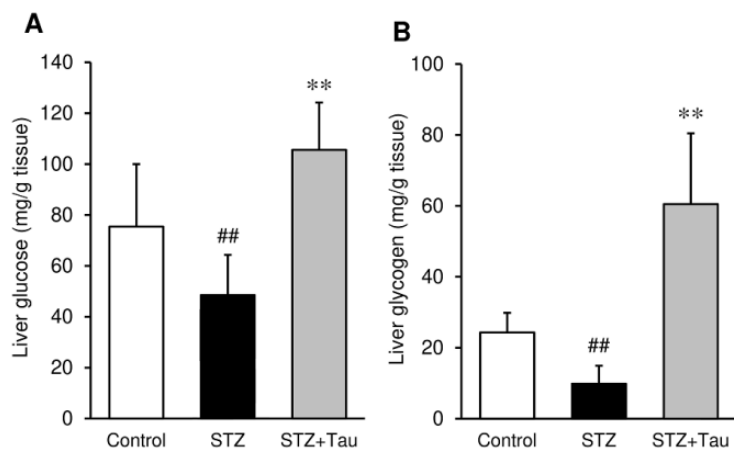


図2 タウリンの肝臓グルコース (A) およびグリコーゲン量(B)に対する作用
Control:正常群、STZ : STZ 誘発糖尿病群、STZ+Tau:タウリン投与群

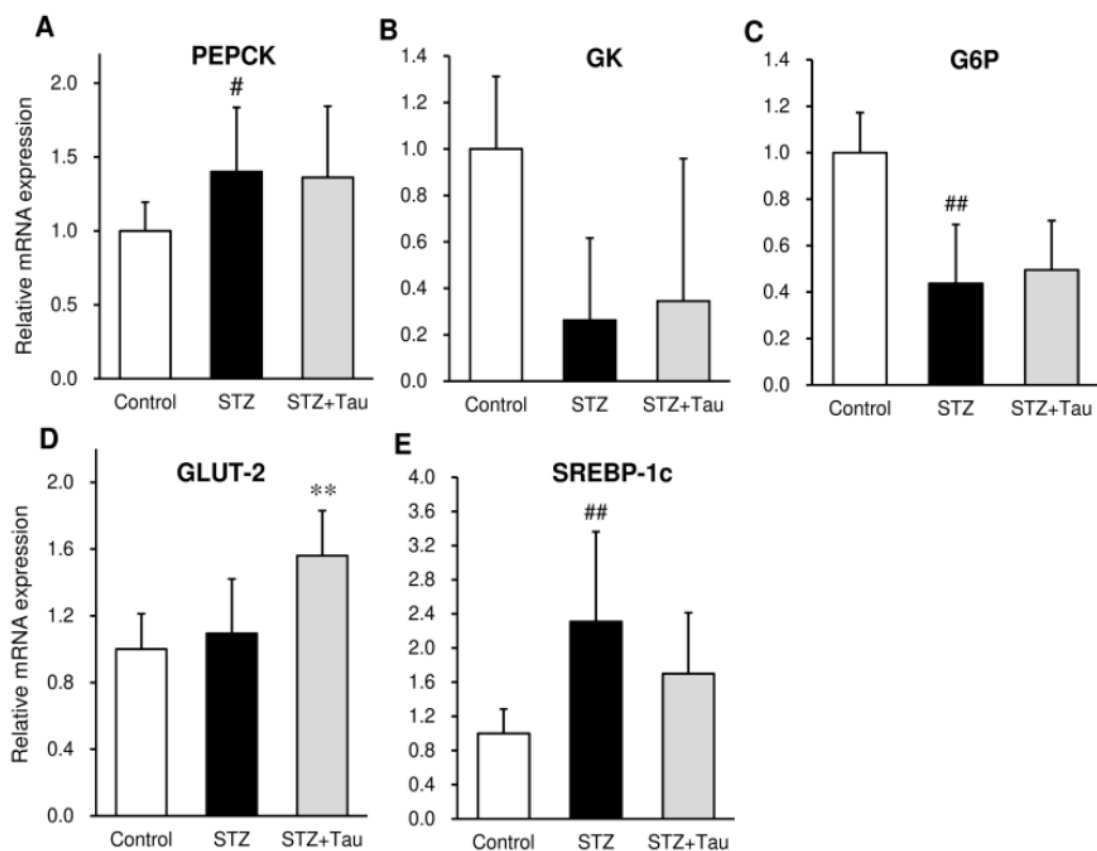


図3 タウリンの肝臓の糖代謝に関連する分子の mRNA 発現に対する作用
(A) Phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK), (B) glucokinase (GK), (C) glucose6-phosphatase (G6P), (D) glucose transporter-2 (GLUT-2), (E) sterol regulatory element-binding protein 1c (SREBP-1c).
Control:正常群、STZ : STZ 誘発糖尿病群、STZ+Tau:タウリン投与群

以上の結果から、タウリンは糖尿病マウスにおいて、GLUT-2 を介した肝臓への糖の取り込みを促進し、肝臓のグリコーゲン合成を高め、糖尿病で減少した肝臓グリコーゲン量を回復させ、肝臓の糖代謝を正常化している可能性が示唆された。肝臓における糖代謝の改善が、タウリンの血糖値の低下作用のメカニズムの1つと考えられる。

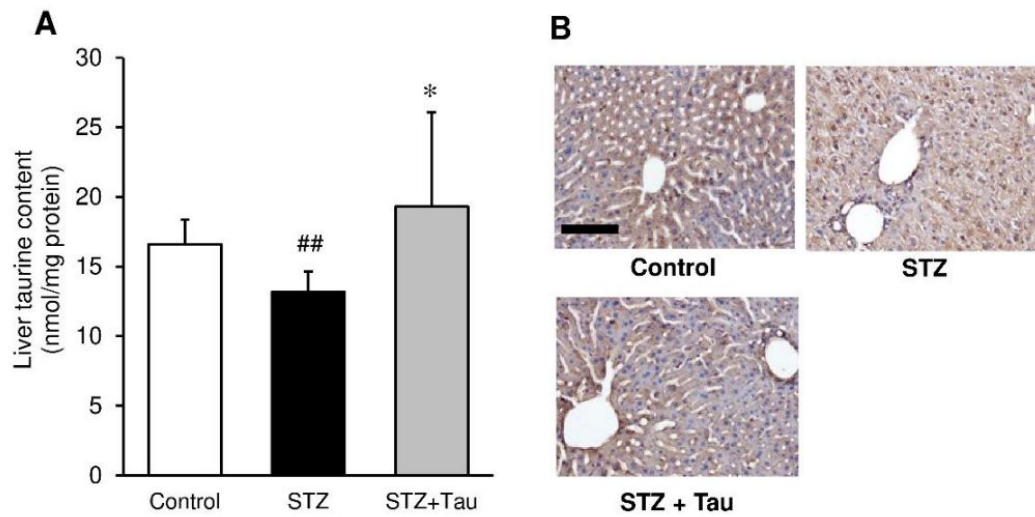


図4 タウリンの肝臓タウリン量に対する作用
肝臓のタウリン量 (A) および肝組織のタウリン染色像 (B)
Control: 正常群、STZ: STZ 誘発糖尿病群、STZ+Tau: タウリン投与群

(2) 筋肉 (骨格筋) からのタウリン遊離 (分泌)

運動により、タウリンの血中濃度が上昇することを確認したが、そのメカニズムや意義については適切な解析方法を見出すことができず、今後の課題となった。

以上

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Murakami S, Funahashi K, Tamagawa N, Ning M, Ito T.	4. 巻 12
2. 論文標題 Taurine Ameliorates Streptozotocin-Induced Diabetes by Modulating Hepatic Glucose Metabolism and Oxidative Stress in Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 524
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/metabo12060524	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小松澤里帆
2. 発表標題 MALDIイメージング質量分析を用いたラットにおける運動後の筋肉中タウリンの解析
3. 学会等名 第5回国際タウリン研究会日本部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小松澤里帆、伊藤崇志、宮崎照雄、大森肇、村上茂
2. 発表標題 長時間運動におけるラット筋肉中でのタウリンの変動
3. 学会等名 第11回北陸合同バイオシンポジウム
4. 発表年 2018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	伊藤 崇志 (Ito Takashi) (80423119)	福井県立大学・生物資源学部・教授 (23401)	

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	宮崎 照雄 (Miyazaki Teruo) (60532687)	東京医科大学・医学部・准教授 (32645)	

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