

令和 5 年 6 月 30 日現在

機関番号：94313

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H04045

研究課題名(和文) 希少糖アルロースの抗肥満・抗糖尿病作用を仲介する中枢神経と効果器官の解明

研究課題名(英文) Central and organ mechanisms for anti-obesity/diabetes effects of rare sugar allulose

研究代表者

矢田 俊彦 (YADA, Toshihiko)

株式会社関西メディカルネット(関西電力医学研究所)・統合生理学研究センター統合生理学研究部・部長

研究者番号：60166527

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：最近発見された脳室タニサイト細胞による末梢物質の脳への輸送経路により、経口投与した希少糖アルロースが視床下部弓状核に輸送されて摂食を抑制する経路をマウスで検証した。脳室内投与アルロースは摂食量を顕著に低下させる。弓状核から単離した満腹系POMC神経に、アルロースは直接作用して細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度増加を起こし、この応答は糖輸送担体GLUT5とグルコキナーゼの阻害剤により抑制される。POMCの阻害剤を脳室内に投与すると、経口投与アルロースによる摂食抑制は消失する。以上の結果から、経口投与したアルロースが弓状核POMC神経を直接活性化し摂食を抑制する新しい経路を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

希少糖アルロースの経口投与は摂食を抑制し血糖値を低下させ、肥満・糖尿病を改善すること、その機序としてインクチンホルモンGLP-1の分泌を促し求心性迷走神経を活性化することを、既に発表していた。しかし、アルロースの広範な代謝作用の全てを求心性迷走神経経路のみで説明することは難しかった。本研究は、経口投与アルロースが弓状核POMC神経を直接活性化し摂食を抑制する新しい経路を解明した。アルロースは、POMC神経を直接活性化する経路と、求心性迷走神経を介した伝達経路の2つを惹起することにより、強力な摂食・代謝調節作用を発揮することが明らかとなり、今後の糖尿病、肥満の予防治療への応用基盤となる。

研究成果の概要(英文)：The hypothesis that a rare sugar Allulose is transported to the hypothalamic arcuate nucleus (ARC) via the novel tanycyte pathway to inhibit feeding was verified in mice. Intracerebroventricular (icv) injection of Allulose inhibits food intake. Allulose directly activates POMC neurons by increasing cytosolic Ca<sup>2+</sup>, and this response is inhibited by antagonists of GLUT5 and glucokinase. Oral allulose-induced inhibition of food intake is blunted by icv injection of POMC antagonist. These results reveal novel pathway that Allulose directly activates POMC neurons via GLUT5 and glucokinase and thereby inhibits feeding.

研究分野：生理学

キーワード：希少糖 アルロース 視床下部弓状核 摂食中枢 タニサイト POMC Caイメージング GLUT5

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 希少糖アルロースの経口投与は急性に摂食を抑制し血糖値を低下させ、連日投与で高脂肪食飼育マウスの肥満・糖尿病を改善すること、その機序としてインクチンホルモン GLP-1 の分泌を促し GLP-1 が求心性迷走神経を活性化することを、既に発表していた。そこで、アルロースの代謝改善作用の機構の解明のために、まず、求心性迷走神経から肥満・糖尿病改善に至る過程、すなわち、求心性迷走神経活性化により誘導される脳内神経回路、交感神経、骨格筋などの機能の解析を当初の目的とした。そのための実験手段とし、研究室間の共同研究により求心性迷走神経活動を外科的遮断や遺伝子介入により操作することを予定していたが、コロナ禍で実施が不可能となり、当初の研究計画は進まなかった。

(2) この間、アルロースの中枢神経細胞への直接作用を見出し、その役割と機序を明らかに出来れば、最終目的であるアルロースの代謝改善作用の機構の解明につながることから、これを実施することとした。

### 2. 研究の目的

(1) アルロースの経口投与は摂食を抑制し血糖値を低下させ肥満・糖尿病を改善すること、その機序として GLP-1 の分泌を促し GLP-1 が求心性迷走神経を活性化することを発表していた。一方で、アルロースの広範な代謝作用の全てを求心性迷走神経経路で説明することは難しいと考えられた。2020 年頃から、脳室壁に局在するタニサイト細胞により末梢物質が第三脳室さらに視床下部弓状核に輸送される新規の経路が発見された。

(2) そこで本研究は、経口投与したアルロースが、このタニサイト経路を介して弓状核神経に直接作用し摂食を抑制することを想定し、それを検証することを目的とした。そのため、第一に、中枢投与アルロースの摂食に対する作用を検討した。第二に、弓状核に存在し満腹を作り出す POMC 神経と、食欲を作り出す NPY 神経に対するアルロースの作用を検討した。第三に、経口アルロースの摂食抑制作用に、アルロースの弓状核神経細胞への直接作用が関与するかを検討した。

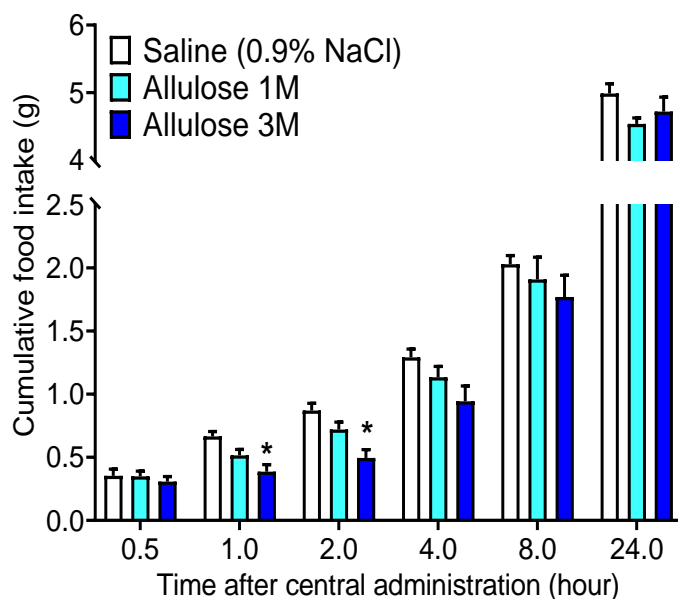
### 3. 研究の方法

(1) C57B6 マウスから視床下部弓状核神経細胞を単離し、fura-2 蛍光 Ca<sup>2+</sup>イメージングにより神経細胞活動を計測した。さらに、POMC-GFP マウス、NPY-GFP マウスから弓状核神経細胞を単離し、GFP 蛍光により POMC および NPY 神経細胞を選定し、これらのアルロースに対する応答および糖輸送体阻害剤などの影響を調べた。

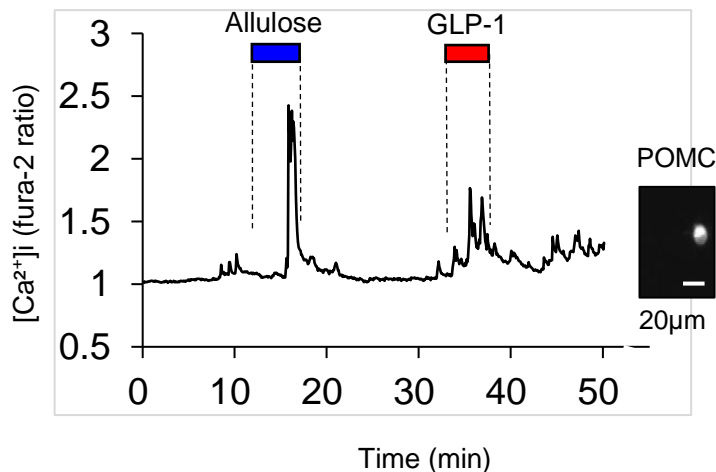
(2) アルロースおよび各種阻害剤を脳室内投与して摂食行動に対する効果を計測した。摂食行動の解析は、短時間絶食したマウスに試験物質を投与し、その後 24 時間の摂食量を測定した。

### 4. 研究成果

(1) 脳室内投与アルロースは摂食量を顕著に低下させる(引用文献1)(下図)。



(2) 弓状核から単離した満腹系 POMC 神経細胞にアルロースは直接作用して細胞内  $Ca^{2+}$  濃度増加を起こして活性化する(引用文献 1) (下図)。さらに、この応答は糖輸送担体 GLUT5 とグルコキナーゼの阻害剤により抑制される。



(3) POMC の阻害剤を脳室内に投与すると、経口投与アルロースによる摂食抑制は消失する。

(4) 以上の結果から、経口投与したアルロースが弓状核 POMC 神経を GLUT5 とグルコキナーゼを介して直接活性化し摂食を抑制する新しい経路を解明した。

(5) 弓状核から単離した食欲系 NPY 神経細胞に、アルロースは直接作用して抑制する(引用文献 2)。アルロースには、POMC 満腹神経の活性化と、NPY 食欲神経の抑制の両方を起こす特筆すべき能力がある。これがアルロースの強力な摂食、代謝調節作用の一因となると推察される。

#### <引用文献>

1 Rakhat Y, Wang L, Kaneko K, W, Seino Y, Yabe D, Yada T. D-Allulose cooperates with glucagon-like peptide-1 and activates proopiomelanocortin neurons in the arcuate nucleus and central injection inhibits feeding in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 613, 2022, 159e165.

2 Rakhat Y, Kaneko K, Wang L, Han W, Seino Y, Yabe D, Yada T. D-Allulose inhibits ghrelin-responsive, glucose-sensitive and neuropeptide y neurons in the arcuate nucleus and central injection suppresses appetite-associated food intake in mice, *Nutrients.* 2022 Jul 29;14(15):3117. doi: 10.3390/nu14153117.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Rakhat Y, Wang L, Kaneko K, W, Seino Y, Yabe D, Yada T	4. 巻 613
2. 論文標題 D-Allulose cooperates with glucagon-like peptide-1 and activates proopiomelanocortin neurons in the arcuate nucleus and central injection inhibits feeding in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 1.59E+167
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2022.04.027	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 Zhang B, Kario K, Yada T, Nakata M	4. 巻 23
2. 論文標題 TRPV1-Mediated sensing of sodium and osmotic pressure in POMC neurons in the arcuate nucleus of the hypothalamus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 2600
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu14132600	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 Rakhat Y, Kaneko K, Wang L, Han W, Seino Y, Yabe D, Yada T	4. 巻 29
2. 論文標題 D-Allulose inhibits ghrelin-responsive, glucose-sensitive and neuropeptide y neurons in the arcuate nucleus and central injection suppresses appetite-associated food intake in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 3117
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu14153117	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 Yoshimoto T, Okazaki S, Sumiya M, Takahashi HK, Nakagawa E, Koike T, Kitada R, Okamoto S, Nakata M, Yada T, Kosaka H, Sadato N, Chikazoe J.	4. 巻 180
2. 論文標題 Coexistence of sensory qualities and value representations in human orbitofrontal cortex	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurosci Res	6. 最初と最後の頁 48-57
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neures.2022.02.004	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 Wang L., Suyama S, Lee SA, Ueta Y, Seino Y, Sharp GWG, Yada T	4. 巻 19
2. 論文標題 Fasting inhibits excitatory synaptic input on paraventricular oxytocin neurons via neuropeptide Y andY1 receptor, inducing rebound hyperphagia, and weight gain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Nutrition	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnut.2022.994827	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 該当する

1. 著者名 Han X, Wang L, Ohbayashi K, Takeuchi M, O'Farrell L, Coskun T, Rakhat Y, Yabe D, Iwasaki Y, Seino, Y Yada T	4. 巻 28
2. 論文標題 Glucose-dependent insulinotropic polypeptide counteracts diet-induced obesity along with reduced feeding, elevated plasma leptin and activation of leptin-responsive and proopiomelanocortin neurons in the arcuate nucleus.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Diabetes Obesity and Metabolism	6. 最初と最後の頁 15001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dom.15001.	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 該当する

1. 著者名 Goswami C, Dezaki K, Wang L, Inui A, Seino Y, Yada T.	4. 巻 7
2. 論文標題 Ninjin'yoeito Targets Distinct Ca2+ Channels to Activate Ghrelin-Responsive vs. Unresponsive NPY Neurons in the Arcuate Nucleus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Nutrition	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnut.2020.00104	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 該当する

1. 著者名 Teratani T, Mikami Y, Nakamoto N, Suzuki T, Harada Y, Okabayashi K, Hagihara Y, Taniki N, Kohno K, Sibata S, Miyamoto K, Ishigame H, Chu Po-Sung, Sujino T, Suda W, Hattori M, Matsui M, Okada T, Okano H, Inoue M, Yada T, Kitagawa Y, Yoshimura A, Tanida M, Tsuda M, Iwasaki Y, Kanai T.	4. 巻 585
2. 論文標題 The liver-brain-gut neural arc maintains the Treg cell niche in the gut	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 591~596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-020-2425-3	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 Yamamuro D, Takahashi M, Nagashima S, Wakabayashi T, Yamazaki H, Takei A, Takei S, Sakai K, Ebihara K, Osuga J, Iwasaki Y, Yada T, Ishibashi S.	4. 巻 15
2. 論文標題 Peripheral circadian rhythms in the liver and white adipose tissue of mice are attenuated by constant light and restored by time-restricted feeding	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0234439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0234439	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 Ogata K, Ataka K, Suzuki H, Yagi T, Okawa A, Fukumoto T, Zhang B, Nakata M, Yada T, Asakawa A.	4. 巻 2020
2. 論文標題 Lavender Oil Reduces Depressive Mood in Healthy Individuals and Enhances the Activity of Single Oxytocin Neurons of the Hypothalamus Isolated from Mice: A Preliminary Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine	6. 最初と最後の頁 1~9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/5418586	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 Goswami C, Dezaki K, Wang L, Inui A, Seino Y, Yada T.	4. 巻 75
2. 論文標題 Ninjin-yoeito activates ghrelin-responsive and unresponsive NPY neurons in the arcuate nucleus and counteracts cisplatin-induced anorexia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropeptides.	6. 最初と最後の頁 58-64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.npep.2019.03.001.	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 該当する

1. 著者名 Yang Y, Zhang B, Nakata M, Nakae J, Mori M, Yada T.	4. 巻 69(5)
2. 論文標題 Islet $\alpha$ -cell-produced NUCB2/nesfatin-1 maintains insulin secretion and glycemia along with suppressing UCP-2 in $\beta$ -cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Physiol Sci.	6. 最初と最後の頁 733-739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-019-00689-2.	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 Katsurada K, Nakata M, Saito T, Zhang B, Maejima Y, Nandi SS, Sharma NM, . Patel KP, Kario K, Yada T.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Central Glucagon-like Peptide-1 Receptor Signaling via Brainstem Catecholamine Neurons Counteracts Hypertension in Spontaneously Hypertensive Rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Report.	6. 最初と最後の頁 12986
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-49364-x.	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 該当する

1. 著者名 Iwasaki Y, Kumari P, Wang L, Hidema S, Nishimori K, Yada T.	4. 巻 519(3)
2. 論文標題 Relay of peripheral oxytocin to central oxytocin neurons via vagal afferents for regulating feeding.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 553-558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.09.039.	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 Ranjan A, Choubey M, Yada T, Krishna A.	4. 巻 43(4)
2. 論文標題 Nesfatin-1 ameliorates type-2 diabetes-associated reproductive dysfunction in male mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Endocrinol Invest.	6. 最初と最後の頁 515-528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40618-019-01136-0.	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 該当する

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 矢田俊彦
2. 発表標題 人參養栄湯の食欲亢進メカニズムとフレイルの改善
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会ランチョンセミナー (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Toshihiko Yada, Yermek Rakhat, Kentaro Kaneko, Chikara Abe, Lei Wang, Wanxin Han, Daisuke Yabe, Yutaka Seino
2. 発表標題 D-Allulose activates satiety neurons and inhibits appetite neurons: an outstanding ability to regulate feeding and metabolism
3. 学会等名 Rare Sugar Congress (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yermek Rakhat, Kentaro Kaneko, Chikara Abe, Lei Wang, Wanxin Han, Yutaka Seino, Daisuke Yabe, Toshihiko Yada
2. 発表標題 D-Allulose activates pro-opiomelanocortin neurons in the hypothalamus and cooperates with glucagon-like peptide-1
3. 学会等名 Rare Sugar Congress (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 王磊, 須山成朝, 矢田俊彦
2. 発表標題 NPYによる室傍核オキトシン神経シナプス制御の機序と絶食後過食の仲介
3. 学会等名 第41回日本肥満学会/第38回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yusaku Iwasaki and Toshihiko Yada
2. 発表標題 Intestinal GLP-1 release by oral administration of rare sugar D-allulose ameliorates arrhythmic-overeating and obesity via vagal afferents.
3. 学会等名 NIPS International Workshop "Sensing food/nutrient/environment toward integrative metabolic regulation (招待講演) (国際学会)"
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Toshihiko Yada
2. 発表標題 D-Allulose, a novel GLP-1 releaser, effectively and safely corrects hyperglycemia.
3. 学会等名 Rare Sugar Congress 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢田俊彦
2. 発表標題 希少糖D-アルロースによるGLP-1シグナリングと肥満・糖尿病の改善
3. 学会等名 かがわ糖質バイオフォーラム第11回シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢田俊彦
2. 発表標題 希少糖アルロースによる内因性GLP-1放出と肥満・糖尿病改善の特徴
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢田俊彦
2. 発表標題 GLP-1 放出因子 D-アルロースとGLP-1受容体作動薬の血糖降下作用の相違
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 矢田俊彦	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 1202
3. 書名 標準生理学	

1. 著者名 矢田俊彦、岩崎有作	4. 発行年 2019年
2. 出版社 株式会社先端医学社	5. 総ページ数 100
3. 書名 Diabetes Strategy	

1. 著者名 矢田俊彦、岩崎有作	4. 発行年 2019年
2. 出版社 公益社団法人 日本生化学会	5. 総ページ数 140
3. 書名 生化学	

1. 著者名 岩崎有作、矢田俊彦	4. 発行年 2019年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 130
3. 書名 内分泌・糖尿病・代謝内科	

1. 著者名 矢田俊彦、岩崎有作	4. 発行年 2019年
2. 出版社 ニューサイエンス社	5. 総ページ数 62
3. 書名 メディカル・サイエンス・ダイジェスト	

〔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	中田 正範  (Nakata Masanori)  (10305120)	和歌山県立医科大学・医学部・教授   (24701)	
研究分担者	岩崎 有作  (Iwasaki Yusaku)  (60528420)	京都府立大学・生命環境科学研究科・教授   (24302)	

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