

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：37111

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2021

課題番号：19K24332

研究課題名（和文）人工甘味料による骨格筋不全メカニズムの解明および自発運動による改善効果の検討

研究課題名（英文）Beneficial effects of artificial sweeteners on glucose metabolism and skeletal muscle function

研究代表者

山本 泰暉（Yamamoto, Taiki）

福岡大学・スポーツ科学部・助教

研究者番号：10845506

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：糖尿病や肥満患者を含め多くの人にとって、人工甘味料は摂取カロリーを減少させながら、甘味を感じることができる有用なものである。しかし、体脂肪や糖尿病リスクの増加などその作用については未だ解明されていない部分も多い。特に糖代謝に深く関与している骨格筋に対する人工甘味料の作用は報告されていない。本研究では人工甘味料摂取により糖代謝マーカー並びに骨格筋量、骨格筋合成マーカーへ及ぼす影響を異なる期間及び濃度で検証を行った。その結果、投与期間においては一貫した結果が得られたが、濃度においては一貫した結果が得られなかった。高濃度人工甘味料の長期投与は骨格筋量及び骨格筋合成マーカーを増加させる可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人工甘味料は広く普及しており多くの食品に使用されているものの、その効果の全容は不明な点が多い。また、人工甘味料の種類により吸収経路が異なり、摂取量や期間による影響もあり効果の一貫した回答が得られていない。人工甘味料が骨格筋へ影響を与えることはほとんど知られておらず、本研究では、近年使用頻度が高まっている2つの人工甘味料に着目し、その血糖値連指標並びに骨格筋に対する影響を明らかにした。今後はさらに運動との組み合わせを検証していく必要がある。

研究成果の概要（英文）：Artificial sweeteners that are valuable for especially diabetics and obesity patients be able to feel sweetness while reducing calorie intake. So many foods use a variety of low-calorie artificial sweeteners instead of high-calorie sugar. In particular, the effects of artificial sweeteners on skeletal muscle, which is deeply involved in glucose metabolism, obesity and/or diabetes, has not been reported. In this study, we reported the effects of artificial sweetener intake on glucose metabolism markers, skeletal muscle mass, and skeletal muscle synthesis markers. It has been reported that long-term artificial sweetener intake may show opposite results depending on the concentration. Administration of high-concentration artificial sweeteners and administration has shown the potential to increase skeletal muscle mass and skeletal muscle synthesis markers.

研究分野：運動生理学

キーワード：人工甘味料 骨格筋 耐糖能異常 アセスルファムK スクラロース

1. 研究開始当初の背景

人工甘味料は古くから多くの食品に使用されているが、その効果は未だ不明な点が多い。人工甘味料は少量もしくはゼロカロリーで甘みを感じられることから、摂取カロリーを制限できるため、糖尿病・肥満患者の治療に有用であると考えられている。ヒト及びラットを対象とした研究では、人工甘味料入り飲料の習慣的摂取は体重に影響を与えないことが報告されている (Tovar et al., 2017)。しかしながら、Suez らは人工甘味料摂取により腸内細菌叢を変化させることから、耐糖能障害を引き起こし、糖尿病リスクを高めることを明らかにしている (Suez et al., 2014)。

従来の考え方では、肥満を含む体重の増加により耐糖能障害を引き起こすと考えられているが、人工甘味料摂取においては体重を変化させないが、耐糖能障害を引き起こすという、相反する結果が報告されている。人工甘味料摂取は骨格筋量を減少させ、体脂肪量を増加させることで体重の変化がなく、骨格筋量の減少及び機能低下により耐糖能障害を引き起こしたのではないかと考えられる。さらに Tovar らの研究では、人工甘味料摂取は体重の変化なしに、脂肪組織を増加させることが確認されているため、骨格筋量を減少させる可能性が多分に考えられる。しかしながら、これまでに骨格筋への人工甘味料摂取の作用を検討した研究は調べ得た範囲ではなされていない。

そこで、本研究では人工甘味料摂取による骨格筋量、ならびに糖代謝への影響をマウスモデルを用いて明らかにすることを目的とした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、人工甘味料による筋肉量の減少を含む身体組成への効果を遺伝子レベルで明らかにすることを明らかにすることを目的としている。その為に、人工甘味料摂取による習慣的な期間及び量について検討を行った。

- (1) 人工甘味料摂取の低用量・短期間の影響の検討
- (2) 人工甘味料摂取の低用量・長期間の影響の検討
- (3) 人工甘味料摂取の高用量・長期間の影響の検討

3. 研究の方法

研究 1 では、8 週齢の C57BL/6J マウス (n=18) を使用し、通常飲水 (Con, n=6)、スクラロース (SC: 0.02%, n=6)、アセスルファム K (AK: 0.5%, n=6) の 3 群に分け、自由飲水にて 4 週間の飼育を行った。飲水開始から毎週体重及び飲水量を測定し、3 週目に糖負荷試験を行った。また、4 週間の飼育終了後に筋重量の測定を行った。また、飲水の前後において採血を行い、得られた血液から血糖並びに脂質関連指標の測定を行った。

研究 2 では 8 週齢の C57BL/6J マウス (n=24) を使用し、Con (n=6)、SC (0.02%, n=6)、AK (0.5%, n=6)、混合液 (Mix [SC: 0.02%+AK: 0.5%], n=6) の 4 群に分け、自由飲水にて 12 週間の飼育を行った。飲水開始から毎週体重及び飲水量を測定し、11 週目に糖負荷試験を行った。飲水開始から 4 週毎に空腹時血糖の測定を行い、12 週間の飲水終了後に、解剖を行い得られた骨格筋から mRNA 発現解析を行った。また、12 週間の飼育終了後に筋重量の測定を行った。また、飲水の前後において採血を行い得られた血液から血糖並びに脂質関連指標の測定を行った。

研究 3 では 6 週齢の C57BL/6J マウス (n=24) を使用し、Con (n=8)、SC (1.5%, n=8)、AK (1.5%, n=8) の 4 群に分け、自由飲水にて 12 週間の飼育を行った。飲水開始から毎週体重及び飲水量を測定し、11 週目に糖負荷試験を行った。飲水開始から 4 週毎に空腹時血糖の測定を行い、12 週間の飲水終了後に、解剖を行い得られた骨格筋から mRNA 発現解析を行った。また、12 週間の飼育終了後に筋重量の測定を行った。また、飲水の前後において採血を行い得られた血液から血糖並びに脂質関連指標の測定を行った。

4. 研究成果

研究 1 においては、血糖指標マーカー (空腹時血糖、HbA1c) において、3 群間に有意な差は認められなかった。また、血清中の糖尿病に関連するホルモン (インスリン、レプチン) ならびにイリシンにおいても濃度差が認められなかった。先行研究においては、4 週間という比較的短期間の人工甘味料投与でも上記マーカーが変動すると報告されたいたが、本研究では確認することができなかった。短期間であれば人工甘味料の摂取は急激に血糖関連指標に影響を及ぼさないことを明らかにした。

そこで、研究 2 においては投与期間を 12 週間に伸ばし、3 種類の人工甘味料 (SC, AK, Mix) と Con の 4 群で再度検討を行った。その結果、4 群間において、体重の差は認められ

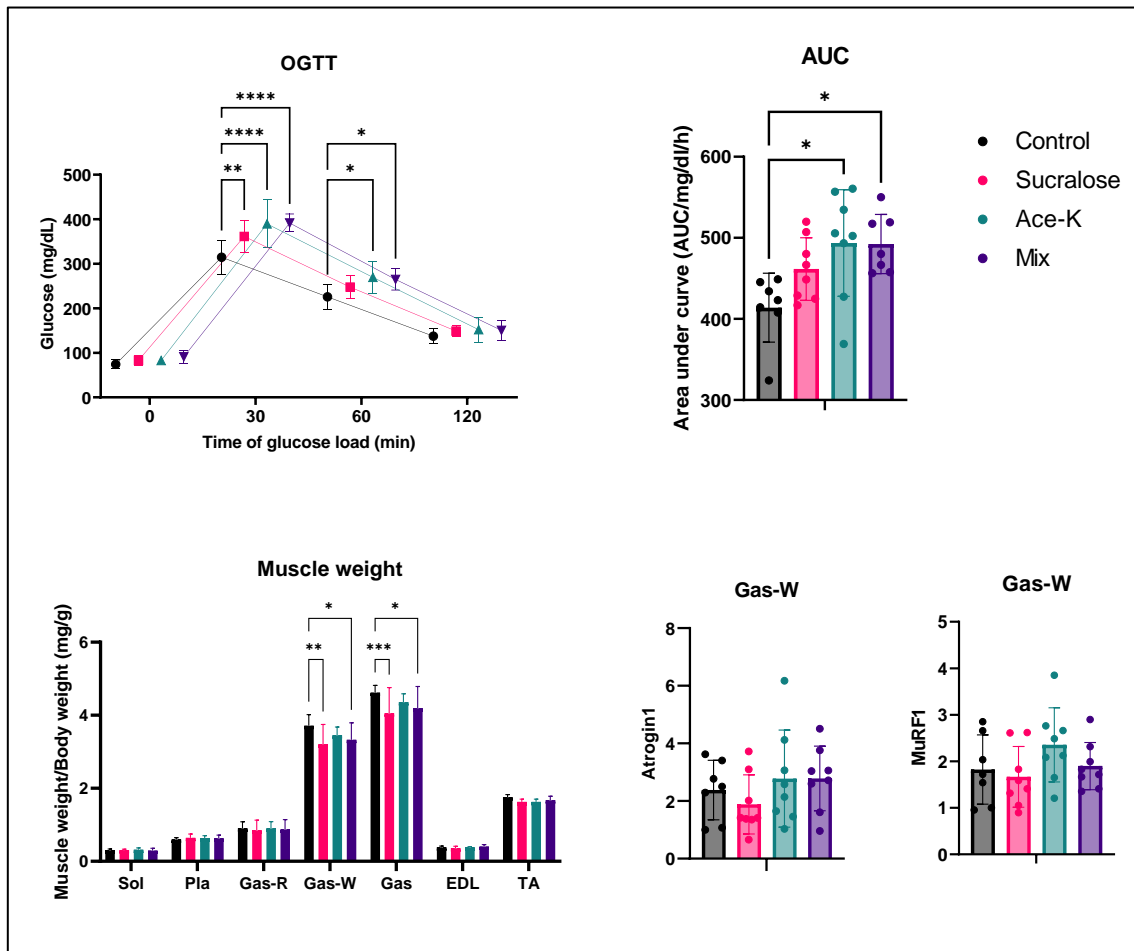


Fig. 1: 研究 2 血糖関連指標並びに骨格筋に関する結果

なかったが、血糖指標マーカーが通常水と比較して、AK 及び Mix 群の値が悪化していることが明らかとなった。また、各骨格筋重量の変化は確認されたものの、骨格筋内の mRNA 発現量を検討したところ、合成および分解マーカーへの影響を明らかにすることはできなかった。本研究から、低濃度の習慣的な人工甘味料摂取は中・長期わたることで血糖関連指標へ悪影響を与えるものの、骨格筋内の筋タンパク量や機能についての影響を明らかにすることはできなかった (Fig. 1)。

投与量を増加し 2 種類の人工甘味料飲水 (SC および AK) に絞り 12 週間の投与を行った。その結果、依然の結果と同様に人工甘味料群は通常飲水群と比較して、体重および飲水量の増加が確認された。また、腓腹筋白筋優位部 (Gas-W) において AK マウスは SC マウスよりも重量および重量/体重において増加を示した。更に、SC および AK マウスの Gas-W において筋萎縮マーカーである Atrogin 1 および MuRF1 の mRNA 発現の抑制が確認された。また、SC マウスにおいては筋萎縮マーカーの上流とされる Foxo 1 の mRNA 発現量抑制も確認された。その為、人工甘味料摂取は骨格筋量増加に関連することが示唆された。

その為これらの研究 1 から 3 の結果を踏まえると、人工甘味料の影響はその種類もさることながら期間や投与量によっても異なることが確認された。特に投与量に関しては、骨格筋に関しては低用量と高用量で全くことなる結果が得られており、今後より詳しいメカニズムを分析する必要性を感じた。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 山本泰暉, 上原吉就	4. 巻 48
2. 論文標題 人工甘味料の糖代謝, 骨格筋へおよび影響	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 メディカル・サイエンス・ダイジェスト	6. 最初と最後の頁 209-211
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0件

〔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
---------	---------