

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：33919

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17694

研究課題名（和文）運動が有する肥満・糖尿病の改善効果を増強するフィトケミカルの探索

研究課題名（英文）Search for phytochemicals that enhance the beneficial effects exercise against obesity and diabetes

研究代表者

都築 孝允（Tsuzuki, Takamasa）

名城大学・薬学部・助教

研究者番号：20780068

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、肥満・糖尿病の改善に有効なフィトケミカルを見出し、運動との併用による肥満・糖尿病の予防・改善効果を明らかにすることであった。研究成果として、フィトケミカルのうち、いくつかの含硫化合物の摂取が肥満・糖尿病の改善に有効であることが明らかとなった。その分子メカニズムとして、肝臓における脂質代謝の亢進、脂質合成の抑制、および慢性炎症の軽減が関与する可能性を示した。加えて、フィトケミカルと持続的トレーニングの併用は、肥満およびインスリン抵抗性の改善に効果的な手段の一つとなる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満や糖尿病といった代謝疾患の改善には、運動や食事（栄養）による生活改善が有効であることが明らかにされてきたが、未だ罹患率の減少には至っていない。本研究では、肥満・糖尿病の改善効果を有するフィトケミカルをいくつか見出した。加えて、運動との併用において、肥満の改善に一部相乗効果が認められたことから、代謝疾患の改善を目的とする生活改善プログラムの選択肢を増やすとともに、効果的・効率的な運動プログラムの開発の一助となることが期待される。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to identify phytochemicals which is effective for improvements of obesity and diabetes, and to investigate the combined effective of exercise and phytochemical treatment on improving these diseases. We found that 1) several sulfur containing compounds (DADS, AITC, and BITC) among the phytochemicals improved obesity and systemic insulin resistance in high-fat diet-induced obese mice; 2) these phytochemicals enhanced lipolysis and reduced lipogenesis in the liver; 3) these phytochemicals also mitigated obesity-induced inflammatory signaling in the liver. Furthermore, our research suggests that combination of exercise training and phytochemical treatment may be an effective method for improving in obesity and insulin resistance.

研究分野：運動生理学

キーワード：運動 肥満 糖尿病 インスリン抵抗性 レドックス制御機構 フィトケミカル

1. 研究開始当初の背景

肥満・糖尿病の罹患率は世界中で増加し続けているため、深刻な健康問題となっており、より効果的な予防・治療法の開発が急務である。これらのインスリン抵抗性を主徴とする代謝疾患は、慢性的な軽度の炎症や酸化ストレスの亢進と関連しており、酸化-還元反応(レドックス)恒常性の破綻が発症要因の一つであると考えられている。レドックス制御機構における主要な転写因子である Nrf2 は、肥満・糖尿病の改善における分子標的として注目されている。Nrf2 は活性酸素種(ROS)により活性化し、抗酸化関連遺伝子の発現を調節していることが知られており、申請者はこれまで運動により核内の Nrf2 発現および抗酸化遺伝子発現が増加することや、ROS の発生源を一部薬理的に阻害することで運動による Nrf2 の遺伝子発現の増加が抑制されるという知見を得ている。また、先行研究においても、運動トレーニング期間中に抗酸化物質(ビタミン C/E)を摂取すると、運動時の ROS 産生が抑制され、運動の有益な効果を一部阻害することが報告されており、Nrf2 を介した運動適応のメカニズムが明らかになりつつある。

近年では、さまざまな生理機能を有する植物由来機能性成分(フィトケミカル)が多数報告されており、フィトケミカルによる肥満・糖尿病の改善効果に関する研究が世界中で行われている。しかしながら、フィトケミカルの多くは抗酸化作用を併せ持つため、「運動時に発生する ROS を消去して運動の効果を妨げるのか」、それとも「生理機能(Nrf2 の活性化など)を増強して運動の効果を高めるのか」は明らかではなく、運動とフィトケミカルの併用を考える際には重要な課題である。

そこで、まずは肥満・糖尿病の改善効果を有するフィトケミカルを見出し、様々なフィトケミカルと運動の組み合わせを検討することで相乗効果を示す成分を明らかにできれば、健康づくりのためのより効果的な運動と栄養の組み合わせの提案に繋がることを期待される。

2. 研究の目的

本研究は、肥満・糖尿病の改善効果を有するフィトケミカルを見出し、効果的な運動と栄養の組み合わせを提案するために、運動とフィトケミカル投与の併用による肥満・糖尿病の予防・改善効果を明らかにすることを目的とし、以下の3つの研究課題について検証した。

(1) 肥満・糖尿病の改善効果を示すフィトケミカルの探索

フィトケミカルは化学構造によりいくつかのカテゴリーに分類される。そこで、運動と組み合わせることで肥満・糖尿病の改善効果を増強する可能性を秘めたフィトケミカルを選定するために、各カテゴリーのフィトケミカルの投与が肥満マウスのインスリン抵抗性の改善に与える影響を明らかにすることを目的とした。

(2) 含硫化合物の抗肥満・抗糖尿病作用

(1)の研究成果(後述)により、含硫化合物が肥満・糖尿病の改善効果が高い可能性が示唆されたため、含硫化合物の投与が肥満マウスのインスリン抵抗性の改善に与える影響を明らかにすることを目的とした。

(3) 運動とフィトケミカルの併用効果

肥満・糖尿病の改善に対する運動とフィトケミカルの併用効果を検討するために、持続的運動トレーニングとフィトケミカル投与の併用が肥満マウスのインスリン抵抗性の改善に与える影響を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 肥満・糖尿病の改善効果を示すフィトケミカルの探索

8週齢の雄性 C57BL/6J マウスに高脂肪食(60%Fat/kcal)を8週間給餌し、肥満を誘導した。その期間、マウスにポリフェノールであるケルセチン(50 mg/kg)、含硫化合物であるジアリルジスルフィド(DADS: 100 mg/kg)、アルカロイドであるピペリン(10 mg/kg)、またはテルペノイドであるリモネン(100 mg/kg)のいずれかを週5日経口投与した。その後、腹腔内糖負荷試験およびインスリン負荷試験により、全身性の耐糖能およびインスリン抵抗性を評価した。また、肝臓および白色脂肪組織を摘出し、組織化学的および生化学的分析に用いた。

(2) 含硫化合物の抗肥満・抗糖尿病作用

(1)の研究成果をもとに、さらに複数の含硫化合物における肥満・糖尿病の改善効果を検証するために、高脂肪食(60%Fat/kcal)を給餌したマウスに、アリルイソチオシアネート(AITC: 25 or 100 mg/kg)、ベンジルイソチオシアネート(BITC: 25 or 75 mg/kg)、またはフェネチルイソチオシアネート(PEITC: 25 or 75 mg/kg)のいずれかを8週齢から週5日で8週間経口投与した。

その後、腹腔内糖負荷試験およびインスリン負荷試験により、全身性の耐糖能およびインスリン抵抗性を評価した。また、肝臓および白色脂肪組織を摘出し、組織化学的および生化学的分析に用いた。

(3) フィトケミカルと運動の併用効果

肥満・糖尿病の改善に対する運動とフィトケミカル併用効果を検討するために、8週齢の肥満マウスに対して、動物用トレッドミルを用いた持続的トレーニング(15~18 m/min, 60 min/day, 傾斜 10°)を週5日、8週間実施した。トレーニング介入期間において、ケルセチン(50 mg/kg)またはAITC(50 mg/kg)のいずれかを週5日、8週間、経口投与した。ケルセチンの投与は毎回の運動30分前に行い、AITCの投与は毎回の運動終了30分後に行なった。介入期間後に、糖負荷試験およびインスリン負荷試験を行い、全身性の耐糖能およびインスリン抵抗性を評価した。また、肝臓および白色脂肪組織を摘出し、組織化学的および生化学的分析に用いた。

4. 研究成果

(1) 肥満・糖尿病の改善効果を示すフィトケミカルの探索

肥満マウスに上述の各種フィトケミカルのいずれかを週5日、8週間経口投与した結果、含硫化合物であるDADSの投与により、体重増加が有意に抑制され、インスリン抵抗性の改善が認められた。また、内臓脂肪組織の脂肪細胞サイズが縮小し、肝臓における脂肪の蓄積も抑制された。さらに、肝臓において、脂質代謝に関わるAMPK-ACCシグナル経路の活性化、および炎症に関連するタンパク質であるJNKの活性化抑制傾向が見られた。一方、ポリフェノールであるケルセチン、およびテルペノイドであるリモネンにおいては、体重、耐糖能およびインスリン抵抗性に対して投与による影響は認められなかった。また、アルカロイドであるピペリンについては、投与により体重増加は有意に抑制され、空腹時血糖値および血中インスリン濃度は有意に低下したが、糖負荷試験およびインスリン負荷試験において耐糖能およびインスリン抵抗性の悪化を示す結果となり、一致した見解が得られなかったため、再検討が必要である。

(2) 含硫化合物の抗肥満・抗糖尿病作用

(1)の研究成果をもとに、含硫化合物に焦点を絞り、肥満マウスにAITC(25 or 100 mg/kg)、BITC(25 or 75 mg/kg) またはPEITC(25 or 75 mg/kg)のいずれかを週5日、8週間経口投与した結果、AITC(100 mg/kg)の投与により、体重増加が有意に抑制され、インスリン抵抗性の改善が認められた。加えて、BITCについては、両投与量において体重増加が有意に抑制され、用量依存的に耐糖能およびインスリン抵抗性の改善が認められた。一方、PEITCについては体重、耐糖能、およびインスリン抵抗性に対して投与による影響は認められなかった。

AITC投与における肥満・インスリン抵抗性の改善効果に関わる分子メカニズムを解明するため、肝臓を標的組織としてさらなる分析を行なったところ、AITC投与により肝トリグリセリド量が有意に減少し、脂質合成に関与する転写因子であるPPAR γ 2のタンパク質発現量の有意な低下が認められた。また、炎症に関わるタンパク質であるJNKのリン酸化率が、AITC投与により有意に低下した。BITCおよびPEITCについても引き続き分析を継続している。

(3) フィトケミカルと運動の併用効果

肥満マウスに対する持続的トレーニングとケルセチン投与の併用において、持続的トレーニングの主効果として体重減少、耐糖能およびインスリン抵抗性の有意な改善が認められたが、ケルセチン投与との併用による相乗効果は認められなかった。一方、内臓脂肪において、持続的トレーニングとケルセチン投与の併用により脂肪細胞サイズの顕著な縮小が見られた。

また、持続的トレーニングとAITC投与の併用は、持続的トレーニングのみの介入と比較して、体重および体脂肪の減少の程度がさらに大きく、肥満の改善に有効である可能性を示した。しかしながら、持続的トレーニングの主効果として耐糖能の有意な改善が認められたが、AITC投与との併用による相乗効果は認められなかった。

以上の結果から、肥満・糖尿病に対するフィトケミカルを用いた栄養介入において、含硫化合物であるDADS、AITC、およびBITCが有効である可能性が明らかとなった。また、この効果における基盤となる分子メカニズムとして、肝臓における脂質代謝の亢進および脂質合成の抑制、慢性炎症の軽減が関与する可能性が示唆された。加えて、一部のフィトケミカルと運動の併用において、肥満の改善に対する相乗効果が認められた。本研究の成果により、健康づくりのための栄養介入における選択肢を増やすとともに、効果的な運動と栄養の組み合わせの提案に繋がる基礎的知見が得られた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Tsuzuki Takamasa, Suzuki Ryo, Kajun Risa, Yamada Takako, Iida Tetsuo, Liu Bingyang, Koike Teruhiko, Toyoda Yukiyasu, Negishi Takayuki, Yukawa Kazunori	4. 巻 10
2. 論文標題 Combined effects of exercise training and D allulose intake on endurance capacity in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e15297
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14814/phy2.15297	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 Takamasa Tsuzuki, Takayuki Negishi, Kazunori Yukawa	4. 巻 28
2. 論文標題 Effects of exercise on obesity-induced inflammatory signaling and expression of uncoupling protein 1 in brown adipose tissue	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Advances in Exercise and Sports Physiology	6. 最初と最後の頁 13-16
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 -
1. 著者名 Tsuzuki Takamasa, Yoshihara Toshinori, Ichinoseki-Sekine Noriko, Kobayashi Hiroyuki, Negishi Takayuki, Yukawa Kazunori, Naito Hisashi	4. 巻 32
2. 論文標題 Exercise training improves obesity-induced inflammatory signaling in rat brown adipose tissue	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 101398 ~ 101398
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrep.2022.101398	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 Tsuzuki Takamasa, Negishi Takayuki, Yukawa Kazunori	4. 巻 118
2. 論文標題 Effects of diallyl disulfide administration on insulin resistance in high-fat diet-fed mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nutrition	6. 最初と最後の頁 112292 ~ 112292
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.nut.2023.112292	査読の有無 有
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11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 都築孝允、村井克行、根岸隆之、湯川和典
2. 発表標題 持久的運動が肥満マウスの褐色脂肪における炎症関連タンパク質および脱共役タンパク質発現に与える影響
3. 学会等名 第29回運動生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 都築孝允、上島将史、牧原謙成、小池晃彦、豊田行康、根岸隆之、湯川和典
2. 発表標題 高シヨ糖食摂取マウスの耐糖能改善における運動トレーニングとブシコース摂取の併用効果
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加順梨紗、都築孝允、鈴木良、上島将史、牧原謙成、根岸隆之、湯川和典
2. 発表標題 持久的トレーニングとケルセチン投与の併用が肥満マウスのインスリン抵抗性に与える影響
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上島将史、都築孝允、牧原謙成、根岸隆之、湯川和典
2. 発表標題 ケルセチン投与は健常および肥満マウスの骨格筋における運動後のAMPK活性化を抑制する
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内間千裕、都築孝允、奥田夏帆、豊田行康、根岸隆之、湯川和典
2. 発表標題 ブシコース摂取が一過性運動後のマウスの骨格筋におけるAMPK-ACCシグナル伝達に与える影響
3. 学会等名 第30回運動生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 都築孝允、内間千裕、奥田夏帆、根岸隆之、湯川和典
2. 発表標題 Nrf2遺伝子欠損がインスリン刺激および運動による糖代謝関連シグナル伝達に与える影響
3. 学会等名 第30回運動生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥田夏帆、都築孝允、内間千裕、根岸隆之、湯川和典
2. 発表標題 ビタミンCまたはE投与がマウス骨格筋における運動後のAMPKシグナル伝達に与える影響
3. 学会等名 第30回運動生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 都築孝允、高田 克、平工 実、根岸隆之、湯川和典
2. 発表標題 ジアリルジスルフィド投与は肥満マウスの耐糖能およびインスリン抵抗性を改善する
3. 学会等名 第77回日本体力医学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 都築孝允、高田克、本菜央、田中里香、北川瑞季、野倉雪乃、辻本朱里、根岸隆之、湯川和典
2. 発表標題 肥満マウスのインスリン抵抗性を改善するフィットケミカルの探索
3. 学会等名 第77回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 都築孝允、高田克、塔本菜央、田中里香、北川瑞季、野倉雪乃、辻本朱里、根岸隆之、湯川和典
2. 発表標題 肥満マウスのインスリン抵抗性を改善するフィットケミカルの探索
3. 学会等名 第77回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 都築孝允、吉原利典、内藤久士、根岸隆之、湯川和典
2. 発表標題 Nrf2欠損は力学的過負荷による骨格筋の肥大を促進する
3. 学会等名 第31回運動生理学会大会
4. 発表年 2023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
研究協力者	内藤 久士 (Naito Hisashi)		

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
研究協力者	吉原 利典 (Yoshihara Toshinori)		
研究協力者	湯川 和典 (Yukawa Kazunori)		
研究協力者	根岸 隆之 (Negishi Takayuki)		

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