

平成 26 年 6 月 20 日現在

機関番号：24201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24780131

研究課題名(和文) 特定食品成分の摂取によるTRP受容体を介した糖質エネルギー代謝調節機構の解明

研究課題名(英文) Mechanism of changes in energy metabolism by food components via TRP channels

研究代表者

森 紀之(MORI, Noriyuki)

滋賀県立大学・人間文化学部・助手

研究者番号：90585184

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：アリルイソチオシアネート(AITC)の投与によるTRP受容体を介した糖質エネルギー代謝変化へのインスリン分泌機構の関与について検討した。AITCはTRPV1を介して血中インスリン濃度を上昇させること、マウスの膵臓より単離した膵島に直接作用しインスリン分泌を促進しうること、さらにAITC投与による糖質エネルギー代謝変化および血中インスリン濃度の上昇にはアドレナリン受容体を介した交感神経系が関与することを示した。

研究成果の概要(英文)：We investigated the relationship between the changes in glucose metabolism by allyl isothiocyanate (AITC), which is an agonist of transient receptor potential (TRP) channel, and insulin secretion. AITC increased blood insulin levels and it mediated TRPV1. AITC could enhance an insulin secretion from isolated pancreatic islets. The sympathetic nerve system, mediating beta-adrenergic receptor, is involved in the increase in carbohydrate oxidation and the increase in the blood insulin levels.

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農芸化学・食品科学

キーワード：TRP channel allyl isothiocyanate carbohydrate oxidation mice

1. 研究開始当初の背景

肥満や糖尿病など糖質エネルギー代謝不良に起因する疾患が増加しており、医療費高騰などの問題から社会問題となっている。エネルギー代謝不良には運動不足や過食など様々な要因が考えられる。もし食品摂取により糖質エネルギー代謝の改善が可能となれば予防対策としての意義は大きいことが考えられる。

近年、温度を感受する受容体として TRP 受容体が同定された。TRP 受容体はカルシウム選択性の高い非特異的カチオンチャネルであり、さまざまな刺激に対する受容体として生体内に組み込まれている。温度受容に関与する TRP 受容体は温度を感知するだけではなく、体温感知に起因する自律性体温調節やエネルギー代謝調節への関与など、様々な生理的な調節に関わることが明らかにされてきている。また興味深いことに、TRP 受容体は温度以外にも様々な食品成分によって活性化される事が報告されている。我々は TRP 受容体を活性化する特定食品成分を摂取することで、TRP 受容体の活性化を介して誘導される自律性体温調節およびエネルギー代謝調節を惹起し、エネルギー代謝をコントロールすることができるのではないかと考え、検討を進めてきた。

これまでに TRP 受容体を活性化する食品由来の成分であるアリルイソチオシアネート (AITC) が TRPV1 を介して糖質エネルギー代謝を亢進することを明らかにした。しかしながら AITC がどこでどのように TRPV1 に作用し、糖質エネルギー代謝を亢進するかについては不明な点が残っていた。TRP 受容体とエネルギー代謝調節の関連について検討を進めることで、抗肥満対策のひとつとして、TRP 受容体という新たな作用点を示すことができる可能性が考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は食品成分摂取による TRP 受容体を介したエネルギー代謝調節機構の解明への第一歩として、特定食品成分の摂取による TRP 受容体を介した糖質エネルギー代謝調節機構を解明することである。

本研究では、食品成分由来の TRP 受容体の活性化成分である AITC の投与が、糖質代謝調節に関連の深いインスリン分泌機構に与える影響について明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 血中インスリン濃度変化の解析

マウス (C57BL/6、雄) に摂食の影響をさけるために 3 時間絶食させた後に、AITC (25mg/kg) を経口投与し、投与後の血清中のインスリン濃度を測定した。インスリン濃度の測定は ELISA キット (シバヤギ株式会社製) を用いて行った。TRP 受容体との関連を検討するため TRPV1KO マウスおよび

TRPA1KO マウスを用いて同様の検討を行った。

(2) 膵島インスリン分泌能の解析

マウス (C57BL/6、雄) の膵臓から膵島を単離した。単離した膵島を数個ずつガラスバイアルに入れ、AITC の含まれる溶液にてインキュベート溶液内で 2 時間 37°C でインキュベートした。インキュベート溶液中のインスリン濃度を膵島からのインスリン分泌量の指標とし、インキュベート後の膵島をソニケーションにて破砕し、膵島のインスリン含量をインスリン合成量の指標とした。インスリン濃度は RIA 法を用いて測定した。TRP 受容体との関連を検討するため TRPV1KO マウスを用いて同様の検討を行った。

(3) 化学的遮断の影響

マウス (C57BL/6、雄) を絶食させた後、propranolol (アドレナリン 受容体遮断薬) を投与し、その後 AITC を経口投与し、投与後の呼気ガス成分の分析を行った。呼気ガス分析では酸素消費量、呼吸交換比、糖質酸化量および脂質酸化量について解析を行った。

4. 研究成果

(1) AITC の胃内投与は血中インスリン濃度を変化させるのか

マウスに AITC を投与した後の血中インスリン濃度の変化を解析した。AITC は投与 15 分後に血中インスリン濃度を 2 倍程度に上昇させることが明らかになった。

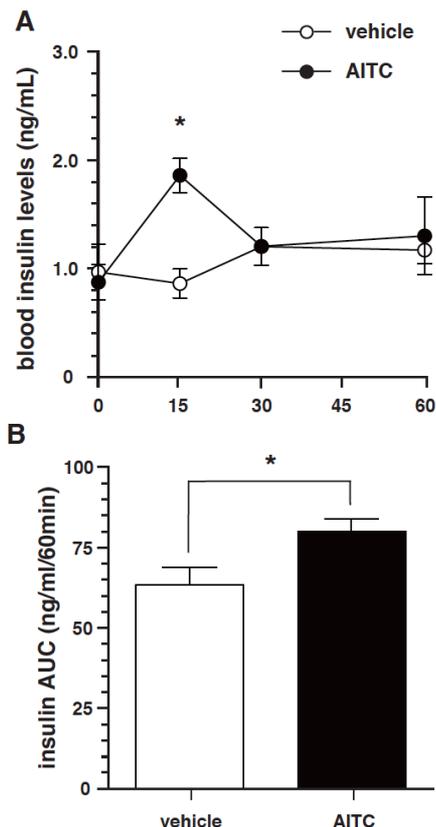


図 1 AITC 投与後の血中インスリン濃度

AITC 投与後の経時変化(A)および投与後 60 分間の積算値(B)を示す。Values are mean  $\pm$  SE. \*  $P < 0.05$  by unpaired  $t$  test.

TRPA1K0 マウスでは、同様に投与 15 分後での血中インスリン濃度の上昇が確認されたが、TRPV1K0 マウスでは血中インスリン濃度の上昇が確認されなかった。

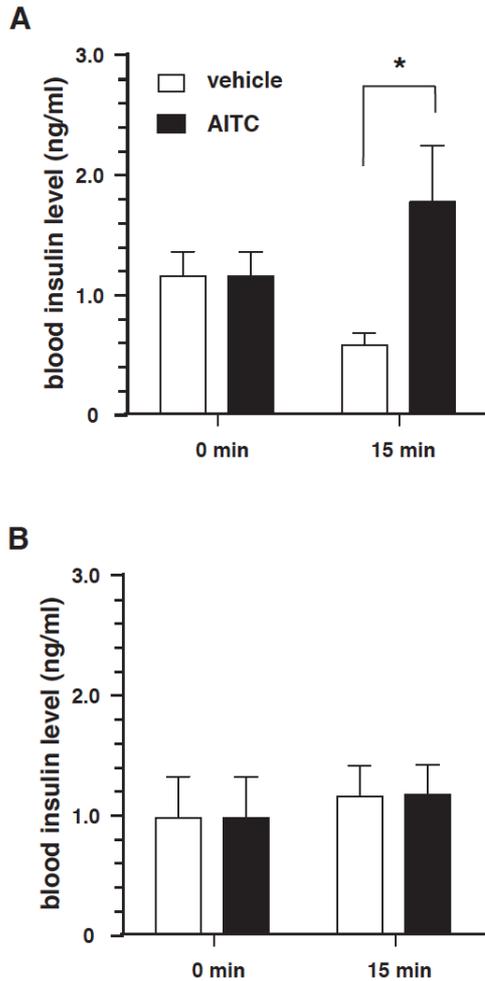


図2 TRPA1K0 および TRPV1K0 マウスへの AITC 投与後の血中インスリン濃度 AITC 投与 15 分後の血中インスリン濃度を示す。TRPA1K0 マウスでは血中インスリン濃度の上昇が確認されたが(A)、TRPV1K0 マウスでは変化が確認されなかった(B)。Values are mean  $\pm$  SE. \*  $P < 0.05$  by unpaired  $t$  test.

以上の結果より AITC は TRPV1 を介して血中インスリン濃度を上昇させることが明らかになった。

(2) AITC は直接膵島に作用しインスリン分泌を促進するのか

マウスの膵臓から膵島を単離し、試験管内で AITC を作用させることにより膵島からのインスリン分泌が促進されるか検討を行った。

AITC は単離した膵島からのインスリン分泌を促進することが明らかになった。

TRPV1K0 マウス由来の膵島ではインスリン分泌の促進は確認されなかった。

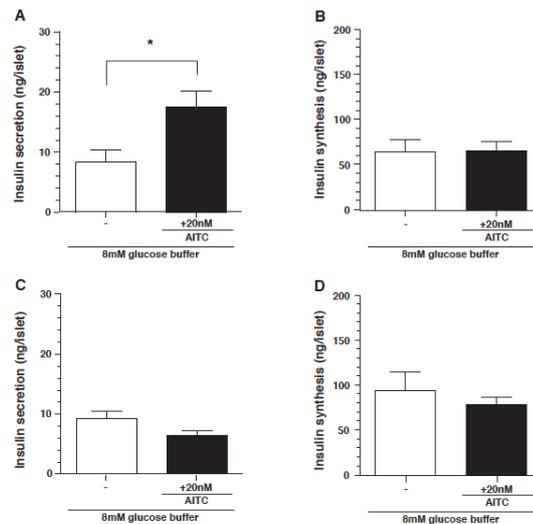
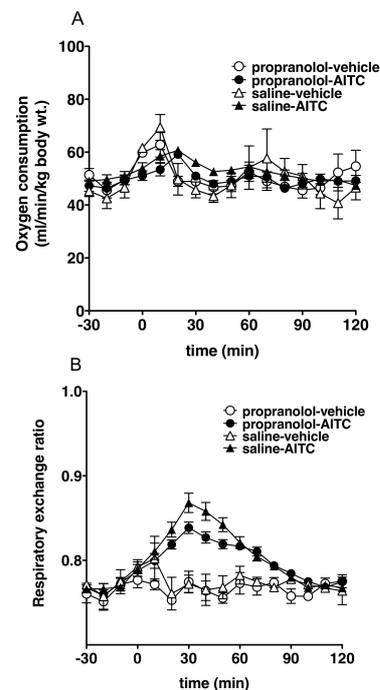


図3 AITC 投与による膵島からのインスリン分泌

マウスの膵臓より単離した膵島からのインスリン分泌および合成量を測定した。AITC 投与により膵島からのインスリン分泌量は増加した(A)。TRPV1K0 マウスから単離した膵島においては AITC 投与によるインスリン分泌量の増加が確認されなかった(C)。インスリン合成量については大きな変化は確認されなかった(B、D)。Values are mean  $\pm$  SE. \*  $P < 0.05$  by unpaired  $t$  test.

以上の結果より AITC は直接膵島に作用し、インスリン分泌を促進させる作用があることが示唆された。また、その作用は TRPV1 を介した作用であることが考えられた。

(3) AITC 投与による糖質酸化量の増加に交感神経系は関与するのか



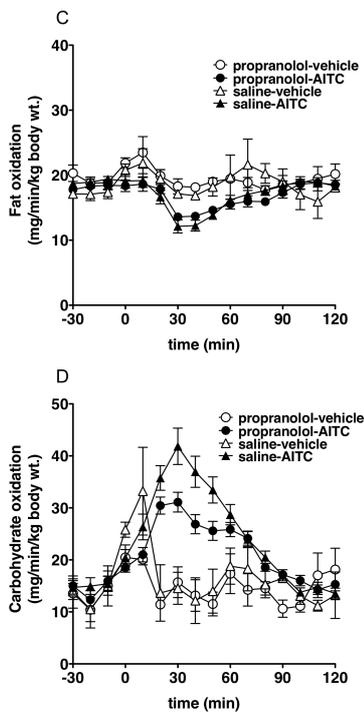


図4 Propranolol 投与時の AITC 投与によるエネルギー代謝変化  
Propranolol 投与した後に AITC を投与し、投与後の呼気ガス成分を分析した。酸素消費量(A)、呼吸交換比(B)、脂質酸化量(C)、糖質酸化量(D)の結果を示す。Propranolol 投与により AITC 投与による糖質酸化量の増加が抑制された。Values are mean  $\pm$  SE.

膵島からのインスリン分泌を促進する交感神経系の関与について検討するため、非特異的アドレナリン受容体の阻害剤である propranolol 投与が呼気ガスおよび血中インスリン濃度に与える影響について検討した。Propranolol 投与により AITC 投与による糖質酸化量の増加が抑制された。

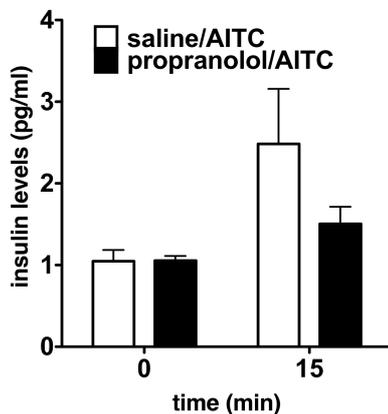


図5 Propranolol 投与時の AITC 投与 15 分後の血中インスリン濃度  
Propranolol 投与により血中インスリン濃度

の上昇が抑制された。Values are mean  $\pm$  SE.

また、投与後の血中インスリン濃度の増加も抑制された。しかしながら、糖質酸化量の増加は完全には抑制されなかったことから、交感神経系を介した作用以外にもインスリン分泌を促進する作用および糖質酸化量を増加する作用があることが示唆された。

以上の結果から、AITC 投与による糖質酸化量の増加にはインスリン分泌が関与していることが考えられた。また、インスリン分泌の促進には AITC が血中に入り、直接膵島に作用する機序と AITC が末梢神経に発現する TRPV1 によって受容され、交感神経系を介してインスリン分泌を促進する機序の両方が関与していることが考えられた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

N. Mori, M. Kurata, H. Yamazaki, H. Hosokawa, T. Nadamoto, K. Inoue, T. Fushiki, Intragastric administration of allyl isothiocyanate reduces hyperglycemia in intraperitoneal glucose tolerance test (IPGTT) by enhancing blood glucose consumption in mice, J Nutr Sci Vitaminol, 59, 56-63, 2013

〔学会発表〕(計 5 件)

森紀之、伏木亨、AITC (わさびや和芥子の辛味成分)のエネルギー代謝に与える影響、日本味と匂学会第 47 回大会、2013 年 9 月 5 日、仙台

N. Mori, F. Kawabata, S. Matsumura, T. Nadamoto, K. Inoue, T. Fushiki, Intragastric administration of allyl isothiocyanate increases carbohydrate oxidation via TRPV1 but not TRPA1 in mice, IUNS 20th International Congress of Nutrition, 2013.9.19, Granada Spain

森紀之、倉田真奈美、松村成暢、山崎英恵、灘本知憲、伏木亨、Allyl isothiocyanate 投与によるインスリン分泌亢進の作用機序の検討、第 67 回 日本栄養・食糧学会大会、2013 年 5 月 25 日、仙台

森紀之、倉田真奈美、松村成暢、山崎英恵、灘本知憲、伏木亨、Allyl isothiocyanate 投与によるインスリン分泌亢進の作用機序の検討、日本農芸化学会 2013 年度大会、2013 年 3 月 25 日、仙台

森紀之、倉田真奈美、松村成暢、山崎英

恵、橋本堂史、金沢和樹、灘本知憲、伏木亨、  
わさびの辛味成分 Allyl isothiocyanate 投  
与によるインスリン分泌亢進の作用機序の  
検討、第 27 回 日本香辛料研究会、2012 年  
10 月 27 日、神奈川

〔図書〕(計 0 件)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

森 紀之 (MORI, Noriyuki)

滋賀県立大学人間文化学部・助手

研究者番号： 9 0 5 8 5 1 8 4