

公益財団法人富山第一銀行奨学財団

理事長 金岡 純二 殿

助成研究成果概要報告書

| | | | |
|-------------------------------------|----------------------|---------|--|
| 教育機関名 : 富山大学 | 助成金額 : 850 千円 | | |
| 研究代表者 : 笹岡利安 | 所属 : 大学院医学薬学研究部 (薬学) | 職位 : 教授 | |
| 研究題目 : 脳の嗅覚系による新規代謝促進機構に立脚した糖尿病治療開発 | | | |

研究概要

糖尿病の新規治療法を開発するため、糖代謝を活性化する新機構として「嗅覚系」の意義を解明した。嗅覚系は、代謝中枢である脳の視床下部と密接な関係を有するので、その影響力は全身の臓器に及ぶと想定される。特に、毎食前の嗅覚刺激は脳-自律神経系を介して代謝機能を最適化し、その急性効果の積み重ねが長期的には糖尿病の防止に寄与する可能性が高い。そこで本研究では、食事のモチベーションに関わるオレキシンなどの機能に着目して、野生型マウスや嗅覚機能の変化したマウスを用いて、① 嗅覚刺激による糖代謝の変化や、② 嗅覚系と代謝系の関係に関わる脳内の機構を解明する。さらに、③ 日周性の嗅覚刺激が生体リズムの改善を介して糖尿病の防止に寄与することを明らかにする。本研究により、一世紀前に見出された「パブロフ的条件反射」の概念を「嗅覚系時間治療法」という糖尿病治療法として新規に創出することをめざす。超高齢化社会に適した、メリハリとストレス対応力を高めて優れた生活の質(QOL)を維持する独創性の高い新規糖尿病治療法の開発することを目的とした。

成果要約

嗅覚刺激実験: 高脂肪食(HFD: 60%fat)を 24 時間摂取経験後に絶食したマウス(C57BL/6J)は、HFD に対して匂い記憶が形成され、高い嗜好性を示した。HFD の匂い刺激を 60 分間行った結果、血清遊離脂肪酸(NEFA)濃度の上昇を認めた。一方で、経口血糖負荷試験(OGTT)による耐糖能の評価においては変化を認めなかったが、ピルビン酸負荷試験(PTT)により肝糖産生を評価した結果、顕著な肝糖産生の抑制を認めた。オレキシン欠損マウスでは、食餌性嗅覚刺激後の耐糖能および肝糖産生に影響は認めなかったことから、オレキシン依存性の変化であることが示唆された。

嗅覚破壊実験: マウスの嗅球を摘除(OBX)した嗅覚破壊マウスは、HFD の負荷期間依存性に二方向性の耐糖能の変化を呈した。短期間の HFD 負荷時(<16 週)では耐糖能の改善を示したが、長期間(>16 週)の負荷時においては顕著な耐糖能異常とインスリン抵抗性を示した。長期 HFD 負荷オレキシン欠損マウスは顕著な耐糖能異常を呈し、OBX による影響は認めなかったことから、嗅覚系はオレキシン系を介して糖代謝の悪化を防止することが示唆された。

嗅覚記憶の形成強化により、その後の嗅覚記憶の想起時に嗅覚系-脂質代謝系の関係を促進することを明らかにした。空腹時に脂質の利用効率を高めることはエネルギー恒常性維持の観点から重要である。また、食前と食後にエネルギーの基質が脂質から糖へと定期的に変換されることは「代謝柔軟性」を促進し、代謝機能の維持に必須と考えられている。実際、本研究では、嗅覚破壊マウスが過度の耐糖能障害を呈することを明らかにした。したがって、適切な嗅覚刺激による嗅覚記憶の強化は、代謝柔軟性を向上させ、代謝機能を促進することにより、新規の肥満・糖尿病の治療開発に繋がる可能性を提示した。

| <p>研究成果 発表状況</p> | <p>【雑誌論文、学会発表、図書、新聞掲載、作成 Web ページ、特許権等の出願・取得状況】</p> <p>学会発表</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kon K, Tsuneki H, Takata S, Maeda T, Wada T, <u>Sasaoka T</u>. Hypothalamic orexin is essential for estrogenic action on glucose and energy metabolism in diet-induced obese mice. American Diabetes Association 78th Scientific Sessions (2018 年 6 月 22-26 日) 2. Tsuneki H, Kon K, Takata S, Maeda T, Koshida C, Wada T, <u>Sasaoka T</u>. Hypothalamic orexin prevents obesity and non-alcoholic fatty liver disease in mice fed high fat diet. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (2018 年 7 月 1-6 日) 3. Tsuneki H, Kon K, Takata S, Maeda T, Otsuka K, Wada T, <u>Sasaoka T</u>. Hypothalamic orexin system prevents the development of non-alcoholic fatty liver disease in diet-induced obese mice. 54th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (2018 年 10 月 1-5 日) 4. 今 寛太, 恒枝宏史, 高田慎治郎, 前田貴大, 大塚小由希, 越田千晶, 東海絵美, 和田 努, <u>笹岡利安</u>. エストロゲンは視床下部オレキシン系を介して閉経肥満マウスの耐糖能異常を防御する. 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2018 年 5 月 24-26 日) 5. 恒枝宏史, 大西兼悟, 前田貴大, 高月真由美, 和田 努, <u>笹岡利安</u>. 2 型糖尿病マウスにおけるプロモクリプチンのドパミン D2 受容体非依存的な耐糖能改善作用. 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2018 年 5 月 24-26 日) 6. <u>笹岡利安</u>, 恒枝宏史. オレキシンによる睡眠・覚醒と糖代謝調節. 日本睡眠学会第 43 回定期学術集会(シンポジウム) (2018 年 7 月 11-13 日) 7. 今 寛太, 恒枝宏史, 前田貴大, 和田 努, <u>笹岡利安</u>. 糖尿病防止における視床下部オレキシンによる代謝調節の意義. 第 69 回日本薬理学会北部会(シンポジウム) (2018 年 9 月 21 日) 8. 高田慎治郎, 恒枝宏史, 今 寛太, 前田貴大, 大塚小由希, 関根崇洋, 高崎一郎, 和田 努, <u>笹岡利安</u>. 視床下部オレキシン系による肥満と非アルコール性脂肪肝炎の防御効果. 日本薬学会北陸支部第 130 回例会 (2018 年 11 月 18 日) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|--|--------------------------|---------|-----|--------------|--|--|----------|-----------|--------------------------|----------|----------|------------|-----------|------|----------|-------------|--|--|----|--|--|-------------|--|--|----|--|--|--------------|--|--|----|--|--|----|-----------|--|--|
| <p>経費の 執行状況</p> | <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="338 1169 826 1218">区 分</th> <th data-bbox="833 1169 1129 1218">執行額 (円)</th> <th data-bbox="1136 1169 1466 1218">備 考</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="338 1227 826 1254">【物品費】</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 1263 826 1299">動物購入・飼育費</td> <td data-bbox="833 1263 1129 1299">520,000 円</td> <td data-bbox="1136 1263 1466 1406" rowspan="4">助成金は実験を遂行するための費用として使用した。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 1308 826 1344">遺伝子発現解析費</td> <td data-bbox="833 1308 1129 1344">80,000 円</td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 1352 826 1388">蛋白発現・機能解析費</td> <td data-bbox="833 1352 1129 1388">175,000 円</td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 1397 826 1433">一般試薬</td> <td data-bbox="833 1397 1129 1433">75,000 円</td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 1442 826 1469">【旅費】</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 1478 826 1514">なし</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 1523 826 1550">【謝金】</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 1559 826 1594">なし</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 1603 826 1630">【その他】</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 1639 826 1675">なし</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 2024 826 2063" style="text-align: center;">合計</td> <td data-bbox="833 2024 1129 2063" style="text-align: center;">850,000 円</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | 区 分 | 執行額 (円) | 備 考 | 【物品費】 | | | 動物購入・飼育費 | 520,000 円 | 助成金は実験を遂行するための費用として使用した。 | 遺伝子発現解析費 | 80,000 円 | 蛋白発現・機能解析費 | 175,000 円 | 一般試薬 | 75,000 円 | 【旅費】 | | | なし | | | 【謝金】 | | | なし | | | 【その他】 | | | なし | | | 合計 | 850,000 円 | | |
| 区 分 | 執行額 (円) | 備 考 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 【物品費】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 動物購入・飼育費 | 520,000 円 | 助成金は実験を遂行するための費用として使用した。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 遺伝子発現解析費 | 80,000 円 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 蛋白発現・機能解析費 | 175,000 円 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 一般試薬 | 75,000 円 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 【旅費】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 【謝金】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 【その他】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 合計 | 850,000 円 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |