

<令和4年度助成>

甘味嗜好性抑制による新規・脳-筋肉ネットワークの活性化を介したフレイル改善効果の解明

堀越 洋輔

(鳥取大学 医学部 生化学分野)

背景および目的

日本の総人口に占める高齢者（65歳以上）の割合は、約30%と非常に高く今後も増加する事が予想される。そのため、フレイル（心身の健康喪失状態）予防は重要な課題である。身体の（筋肉強化）への取り組みは、精力的に行われている一方、心身に対する取り組みは不十分である。肥満者や2型糖尿病患者の病態の根本的な改善には、食事療法と運動療法が行われる。しかし、肥満者や2型糖尿病患者らは、特有の甘味嗜好と運動意欲の低下がある。それら特有の思考の改善に関する取り組みは、コーチング法が主体となっており患者の意思に大きく左右される、その効果は限定的となってしまう新たな対応法の確立が必要である。

これまでに我々は、2型糖尿病患者の病態改善に伴い、うま味および甘味の味覚閾値が有意に低下する（味の認識が良くなる）ことを報告している¹⁾。また、うま味成分を含む食事指導により糖尿病病態が改善する可能性を見出した（未発表データ）。そこで、本研究では、「うま味成分の摂取は、運動能および運動意欲を向上させフレイル改善に有効となるか明らかとする」ことを目的とする。そして、うま味成分の摂取を行う新たな食事療法を提案し、食事療法と運動療法の両立により糖尿病性サルコペニアの改善法の確立を目指す。

方法

1. マウス飼育およびうま味成分摂取実験

実験動物は3ヶ月齢雄のC57BL/6マウスに（日

本クレア株式会社）、1%うま味成分（L-グルタミン酸ナトリウム、イノシン-5'-リン酸ナトリウム（ナカライテスク株式会社）の両者、0.5%を混合したものを含む溶液を自由飲水により1ヶ月間（28日間）与えた。その後、体重、両下肢重量、自発運動能（24時間回転ケージにより測定、室町機械株式会社MK-700PC）、ローターロードテスト（室町機械株式会社MK-670）、棒つかまり試験を行った。

2. 2型糖尿病患者へのうま味成分摂取実験

2型糖尿病患者（46から75歳：中央値63.5歳、の男女、n=9）への、うま味成分の摂取食事指導を12週間行った。うま味成分の摂取は、従来の食事療法に加え、うま味成分を多く含む食材の摂取をうま味成分表を参照し摂取を促す。うま味成分摂取量は、経口摂取200mg以上（うま味成分表2単位）、40g/day上限と設定した（表1）。うま味成分の摂取後、うま味味覚検査、甘味味覚検査、骨格筋量、身体機能の変化率下腿周囲長、握力、身体機能（6m歩行速度、5回椅子立ち上がり）、四肢骨格筋量の変化、および臨床指標と血液生化学的指標（体重、体脂肪、BMI、腹囲、血圧、HbA1c、FPG、TG、HDL-C、LDL-C、インスリン、レプチン、TNF- α 、アディポネクチン、亜鉛、株式会社エスアールエルにて受託解析を行った）を食事療法前後で比較検討した。食事指導前後の運動意欲の変化について、質問票²⁾による変容プロセス、身体活動の楽しみ尺度を検討した。運動量の変化については、歩数計を用いて測定した。この時、食事指導介入前の1週間を介入前歩数とし、食事指導終了前の1週間を介入後歩数とした。

表1 うま味成分表

	食材	グルタミン酸 (mg)	イノシン酸 (mg)	グアニル酸 (mg)	1 単位 (80kcal)
いも	じゃがいも	100			110g (中 1 個)
	さつまいも	36			60g
魚介	さば	12	112		40g
	いわし	8	112		40g
	まぐろ	6	216		60g
	まぐろとろ(あぶら身)	3	108		30g
	はまち	2.7	87		30g
	たら	10	180		100g
	たこ	24			80g
	するめいか	30			100g
	冷凍むき海老	30			100g
	えび	120	90		100g
	貝類ハマグリ	420			200g (殻付き 500g)
	ほたて	112			80g
	あさり	225			260g (殻付き 650g)
	煮干し	10	160		20g
	かつお節	8	140		20g
	たい	6	180		60g
	あじ	7.8	198		60g
あじ開き干し	4	120		40g	
かつお	4	108		40g	
牡蠣	210	28		140g (殻付き 560g)	
しらす干し	16	96		40g	
肉類	豚肉	4	92		40g
	鶏肉	20	92		40g
	牛肉	4	32		40g
卵	卵 (1 個)	10			50g
乳製品	プロセスチーズ	60			20g
発酵食品	納豆	56			40g
	ゆで大豆	32			40g
	牛乳	744			120ml
海藻	のり	550	1	3	日常食べる量ではエネルギー量はわずかなので、食べる量をはかったり計算する必要はありません。野菜に含めない。
	わかめ(生・水戻し)	2			
	昆布	1260			
野菜きのこ	エノキダケ	90		50 (加熱時)	日常食べる量ではエネルギー量はわずかなので、食べる量をはかったり計算する必要はありません。野菜に含めない。
	しめじ	140			
	生しいたけ			16	
	干し椎茸			150	
緑黄色野菜	トマト	250			緑黄色野菜、淡色野菜いろいろとりあわせて 300g が 1 単位。
	ドライトマト	1140			
	にんじん	80			
	ブロッコリー	60			
	ほうれん草	70			
淡色野菜	キャベツ	50			緑黄色野菜、淡色野菜いろいろとりあわせて 300g が 1 単位。
	グリーンピース	110			
	ごぼう	20			
	大根	70			
	玉ねぎ	50			
	長ねぎ	50			
白菜	100				
レンコン	100				

参考文献：糖尿病食事療法のための食品交換表第 7 版

NPO 法人うま味インフォメーションセンター . 2010.pp.1-15.

3. 統計解析

有意差検定は IBM SPSS version 25.0 を用いた。

結 果

1. うま味成分摂取マウスでは運動能が上昇した

3ヶ月齢雄の C57BL/6 マウスに水または、1% うま味成分 (0.5% IMP、0.5% MGS) を含む水を4週間、自由摂取させた (うま味成分摂取マウス)。うま味成分摂取マウス (IMP+MGS) とコントロールマウス間においては、体重に有意差は確認されなかった (Control : IMP+MGS = 26.63 ± 1.45 : 25.80 ± 0.57、Student's *t*-test : $P < 0.52$ 、 $n = 6$)。自発運動の評価は、回転かご式自発運動量 (回転数、24時間) を測定した。その結果、うま味成分摂取マウスでは、コントロールマウスと比較し運動量の上昇が確認された (図 1、Control : IMP+MGS = 2,175 ± 1,531 : 6,577 ± 2,268、Student's *t*-test : $P < 0.05$ 、 $n = 6$)。また、ローターロッドテストによる回転棒上への滞在時間の亢進も確認された (図 2、Control : IMP+MGS = 78.43 ± 29.07 : 200.57 ± 43.29、

Student's *t*-test : $P < 0.05$ 、 $n = 6$)。これらの結果から、うま味成分の摂取は運動能を向上させることが明らかとなった。

2. うま味成分摂取マウスでは筋力が亢進した

うま味成分の摂取の筋肉に対する影響について検証した。その結果、棒つかまり試験を検討した結果、うま味成分摂取は、棒つかまり時間が延長する傾向が確認された (図 3、Control : IMP+MGS = 8.40 ± 3.87 : 16.03 ± 4.89、Student's *t*-test : $P < 0.102$ 、 $n = 6$)。次に、マウスの下肢重量を測定した。その結果、うま味成分マウスでは、右下肢重量 (図 4、Control : IMP+MGS = 1.54 ± 0.06 : 1.76 ± 0.36、Student's *t*-test : $P < 0.004$ 、 $n = 6$)、左下肢重量 (図 4、Control : IMP+MGS = 1.45 ± 0.12 : 1.71 ± 0.16、Student's *t*-test : $P < 0.074$ 、 $n = 6$)、両下肢重量の上昇が確認された (図 4、Control : IMP+MGS = 2.97 ± 0.14 : 3.59 ± 0.10、Student's *t*-test : $P < 0.004$ 、 $n = 6$)。これらの結果から、うま味成分の摂取は筋力を亢進させることが明らかとなった。

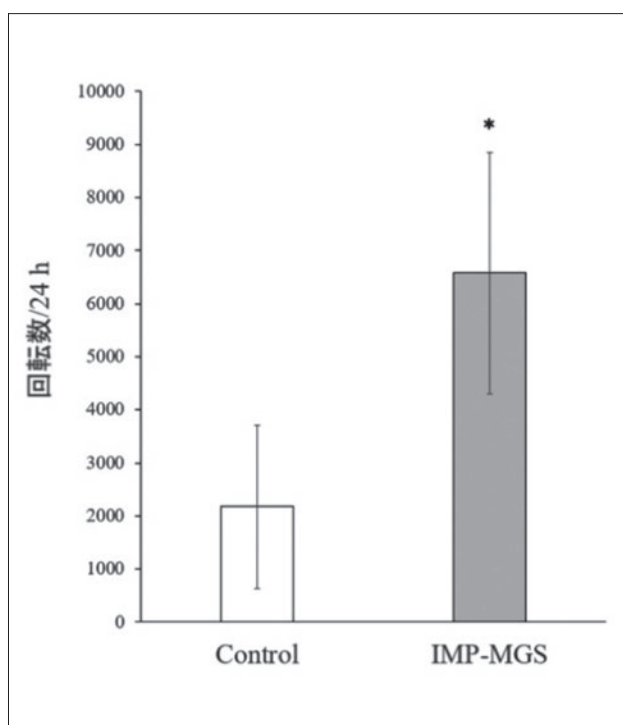


図 1 うま味成分摂取は自発運動を促進した

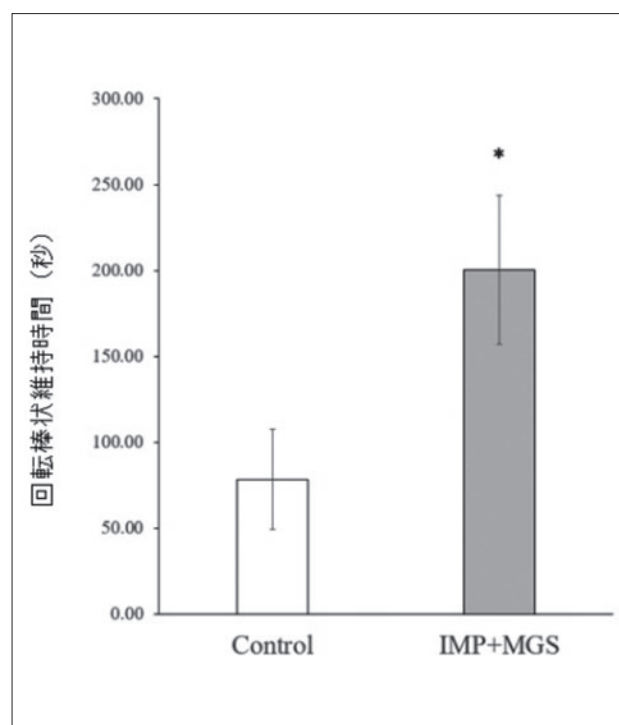


図 2 うま味成分摂取は回転棒上滞在時間が亢進した

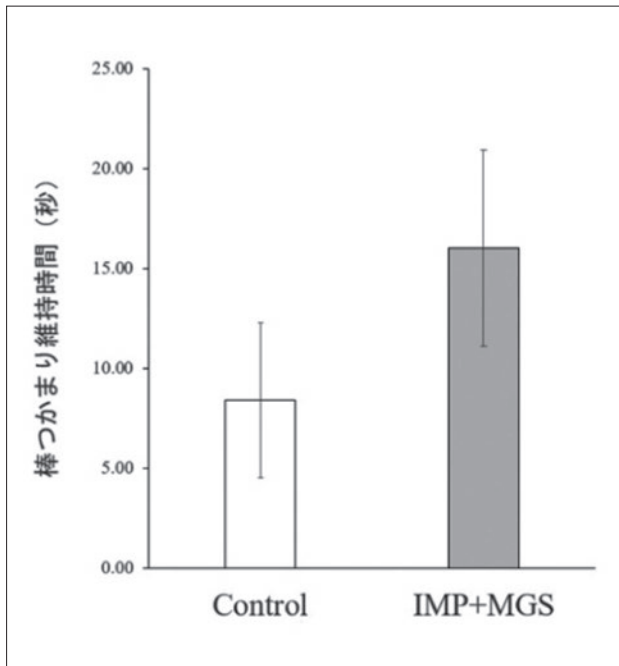


図3 うま味成分摂取は棒つかまり維持時間の亢進傾向が確認された

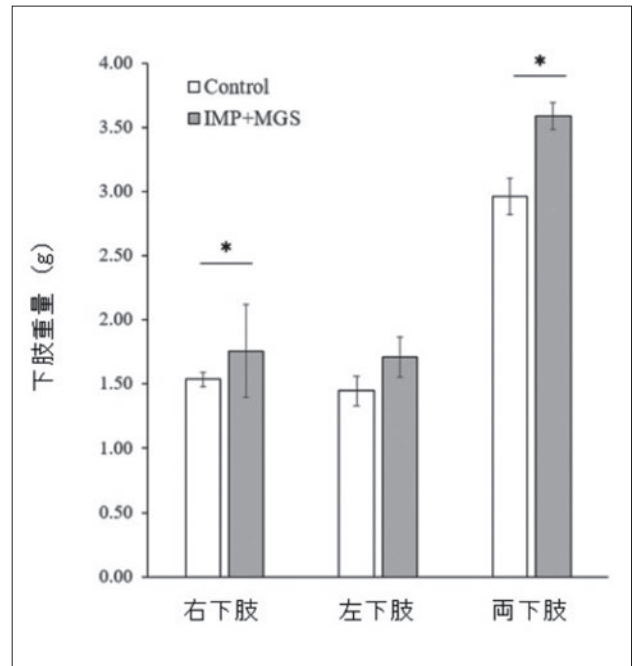


図4 うま味成分摂取は下肢重量の上昇が確認された

表2 うま味成分摂取食事指導介入前後における2型糖尿病患者の身体変化と血液生化学検査結果

	食事指導前	食事指導後	t 検定
体重 (kg)	79.58 ± 20.0	79.16 ± 20.3	0.423
BMI	28.34 ± 3.58	27.46 ± 3.49	0.182
体脂肪	31.2 ± 7.71	31.15 ± 8.36	0.979
甘味	2.86 ± 0.69	2.14 ± 0.38	0.047 *
うま味	3.29 ± 0.95	2.42 ± 0.53	0.017 *
下腿右 (cm)	38.71 ± 6.42	38.71 ± 6.11	1.000
下腿左 (cm)	39.41 ± 6.33	39.43 ± 6.17	0.970
握力右 (kg)	28.04 ± 9.46	29.48 ± 8.67	0.023 *
握力左 (kg)	25.27 ± 12.1	28.33 ± 12.3	0.004 *
歩行速度 (秒)	6.53 ± 0.67	6.06 ± 0.74	0.217
5回椅子立ち上がり (秒)	12.27 ± 1.87	12.73 ± 2.15	0.358
血糖 (mg/dL)	175 ± 38.5	163.9 ± 30.8	0.336
HbA1c (%)	7.30 ± 0.46	7.10 ± 0.44	0.225
TG (mg/dL)	205.8 ± 109.4	229.4 ± 111.6	0.571
HDL (mg/dL)	46.83 ± 8.52	49.83 ± 11.5	0.345
LDL (mg/dL)	132.4 ± 57.1	142.7 ± 44.2	0.351
UA (mg/dL)	5.54 ± 2.02	5.29 ± 1.89	0.094
AST (U/L)	25.88 ± 13.2	27.38 ± 15.8	0.320
ALT (U/L)	31.00 ± 20.8	32.13 ± 23.1	0.704
γ-GTP (U/L)	45.29 ± 29.8	48.57 ± 31.7	0.251
インスリン (μU/mL)	36.32 ± 39.7	35.92 ± 55.1	0.954
アディポネクチン (μU/mL)	7.720 ± 4.04	8.040 ± 3.47	0.439
TNF-α (pg/mL)	1.024 ± 0.47	1.026 ± 0.46	0.980
レプチン (ng/mL)	33.77 ± 25.9	26.81 ± 20.2	0.057

3. うま味成分摂取による2型糖尿病患者の運動意欲および握力は上昇した

2型糖尿病患者に、うま味成分の摂取食事指導前後での病態変化および意欲や運動能の変化について検討した。その結果、うま味、甘味の味覚閾値の低下が確認され味認識が改善した(表2)。筋肉量や筋力の変化について検討したところ、筋肉量(下腿周囲長)の変化は無かったものの、握力が有意に上昇することが明らかとなった(表2)。一方、食事指導前後の運動意欲の変化について、質問票を用いて検討した結果、統計的有意差は確認されなかったが、治療への取組に対する意欲や自己肯定感(知識を高める、自己の再評価)の改善傾向が示された(表3)。また、運動量の変化について検討した。その結果、食事指導後では、1日当たりの歩数が有意に増加していた(表4)。これらの結果から、うま味成分の摂取は、運動量および筋力の上昇を促進する効果があることが示唆された。

考 察

本研究から、うま味成分の摂取は運動意欲を向上させることが示唆された。そして、この意欲の向上の結果、筋力の亢進が促されると考えられた。

うま味成分の摂取による運動意欲の向上がどのようなメカニズムによるものか検討を行った。うま味成分を摂取したマウス脳における神経細胞の活動変化をFosBの発現を指標に検討したところ、意欲(や

る気)を司る脳領域として知られる側坐核におけるFosB発現の変化を示す結果が得られてきた(データ省略)。この結果から、運動意欲の向上に伴い筋力の増加が促されたことが予想されるが(図4、表2)、具体的な脳内ネットワークが関わるかは不明であり今後の課題である。我々は独自に培養筋細胞を使った検討から、うま味成分を培養筋芽細胞に処理すると、筋分化が促進される事を突きとめている(未発表データ)。さらに、うま味成分の受容体であるTas1r1は、培養筋芽細胞の筋分化に伴いその発現が上昇し、その発現抑制により筋分化が抑制されることが報告されている³⁾。これらの結果は、うま味成分摂取による筋分化の促進を介し筋力の増加が促されたと示唆される(図4、表2)。

今後は、うま味成分がどのようにして運動意欲の活性化を誘導すると脳内ネットワークを解明し、運動意欲の低下を伴う肥満や老化の予防法を確立したいと考えている。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、多大なるご支援を賜りました公益財団法人浦上食品・食文化振興財団に厚く御礼申し上げます。

表3 うま味成分摂取食事指導介入前後における2型糖尿病患者の意識の変化

知識を高める (5段階)			自己の再評価 (5段階)			健康増進の機会を増やす(5段階)			他の選択肢を用いる (5段階)		
前	後	t検定	前	後	t検定	前	後	t検定	前	後	t検定
2.45	2.95	0.089	2.35	2.9	0.086	2.3	2.6	0.145	2.65	2.8	0.426

表4 うま味成分摂取食事指導前後における2型糖尿病患者の運動量(1日歩数)の変化

	食事指導前	食事指導後	t検定
1日平均歩数	1696.32 ± 859.8	2747.7 ± 1275.8	0.025 *

参考文献

- 1) Sakai C, Abe S, Kouzuki M, et al. A Randomized Placebo-controlled Trial of an Oral Preparation of High Molecular Weight Fucoïdan in Patients with Type 2 Diabetes with Evaluation of Taste Sensitivity. *Yonago Acta Med* 2019;62(1):14-23, doi:10.33160/yam.2019.03.003
- 2) Marcus BH, Rakowski W, Rossi JS. Assessing motivational readiness and decision making for exercise. *Health Psychol* 1992;11(4):257-61, doi:10.1037//0278-6133.11.4.257
- 3) Hirata Y, Toyono T, Kokabu S, et al. Krüppel-like factor 5 (Klf5) regulates expression of mouse T1R1 amino acid receptor gene (Tas1r1) in C2C12 myoblast cells. *Biomed Res* 2019;40(2):67-78, doi:10.2220/biomedres.40.67

Suppression of sweet taste preference prevents frailty via activation of a novel brain-muscle network

Yosuke HORIKOSHI

*Division of Biochemistry, Department of Pathophysiological and Therapeutic Sciences,
Faculty of Medicine, Tottori University*

Human health needs are being addressed in various research areas. However, research on improving motivation for activity in patients with frailty, obesity, and type 2 diabetes is still understudied. In previous work, we reported that umami and sweet taste thresholds are significantly lowered in patients with type 2 diabetes. In addition, we have found that umami-containing diets are able to reduce the pathological effects of diabetes (unpublished data). In this study, we investigated whether the intake of umami ingredients is effective in enhancing exercise capacity and motivation, and preventing frailty. As a result, it was found that umami intake increased voluntary locomotor activity in mice. In a rotor-rod test, mice fed the umami compound had longer times on the rotating bar. In a hanging rod test, mice fed the umami compound had increased hanging times on the rod. Furthermore, these mice showed increased lower limb weight. Similarly, an increase in both locomotor activity and grip strength was observed when umami compounds were fed to those with type 2 diabetes.

These results suggested that umami compounds are effective in increasing locomotor performance and enhancing motivation to exercise.