

イソロイシンの糖代謝調節作用と臨床応用の可能性

吉澤 史昭

分岐鎖アミノ酸は代謝を制御するシグナル分子として機能することが知られている。これまでに発表された分岐鎖アミノ酸による代謝調節に関する報告のほとんどがロイシンの体タンパク質同化作用に関するものであることから、このロイシンの一つの作用を分岐鎖アミノ酸の代謝調節作用と拡大解釈して分岐鎖アミノ酸の特徴ととらえる傾向がある。これにはイソロイシンとバリンの作用が未解明であったことも関係している。永年ロイシンの陰に隠れて注目されてこなかったイソロイシンが、ロイシンとは異なる代謝調節作用を有することが示された。骨格筋への血中グルコースの取り込み促進、肝臓での糖新生の抑制、グルコースの酸化的利用の促進など、イソロイシンが有する糖代謝調節作用について概説し、糖尿病治療への利用等、イソロイシンの臨床応用の可能性について考察する。

1. はじめに

不可欠アミノ酸（必須アミノ酸）の種類は動物の種類によって異なるが、分岐鎖アミノ酸(branched-chain amino acids: BCAAs)と呼ばれるロイシン、イソロイシン、バリンは、いずれもヒトを含めた多くの動物の不可欠アミノ酸で、しかも最も量が多い不可欠アミノ酸である。アミノ酸はタンパク質合成の材料として重要な役割を演じていることに加えて、生体内でさまざまな役割を担っている。運動中、分岐鎖アミノ酸はクエン酸回路の中間体プールの拡充(補充反応)や糖新生のためのエネルギー源や基質として、エネルギー代謝に寄与していると考えられている。さらに、分岐鎖アミノ酸はさまざまな細胞機能を調節する制御(シグナル)分子として機能している(表1)。分岐鎖アミノ酸はシグナル分子としてタンパク質合成や分解、そしてインスリン分泌を制御し、また食事摂取やエネルギーバランスの中樞神経系制御に関与することが知られている。分岐鎖アミノ酸のなかでもロイシンは、シグナル分子として最もよく研究されてきたアミノ酸である。特にタンパク質

合成におけるロイシンのシグナル作用についてはよく調べられており¹⁾、その機構解明を目指した研究が現在も続けられている。ロイシンは、骨格筋、肝臓、脂肪組織を含めた複数の組織でのタンパク質合成の特異的な制御分子と考えられているが、ロイシン以外の分岐鎖アミノ酸のシグナル分子としての機能についてはよくわかっていなかった。著者らはここ15年間分岐鎖アミノ酸のシグナル分子としての機能に注目して研究を行ってきたが、そのなかでイソロイシンが糖代謝を制御するシグナル分子として作用することを明らかにした²⁾。また、別のグループもロイシンが糖の恒常性を制御する役割を演じていることを報告しており³⁾、糖代謝制御作用は分岐鎖アミノ酸の特徴の一つとして受け入れられつつある。

分岐鎖アミノ酸の代謝調節作用のうち、ここ数年で明らかにされたイソロイシンの糖代謝調節作用について概説し、糖尿病治療への利用等、イソロイシンの新たな臨床応用の可能性について紹介する。

2. 分岐鎖アミノ酸の糖代謝調節作用

アミノ酸の多くは糖新生基質となってエネルギー源としても利用されるため、投与すると血中の糖の利用が控えられる一方で、糖産生は亢進し、血糖値は上昇すると考えられてきた。ヒトにアミノ酸混合液を投与するとグルコースの酸化度は低下するという報告や、アミノ酸を投与すると“amino acid-induced insulin resistance”という耐糖能異常状態に陥るといった報告がある^{4,5)}。一方、アミノ酸投与に

宇都宮大学農学部生物資源科学科 (〒321-8505 栃木県宇都宮市峰町 350)

The regulatory function of isoleucine in glucose metabolism and its clinical application

Fumiaki Yoshizawa (Department of Agrobiological and Biore-sources, Faculty of Agriculture, Utsunomiya University, 350 Mine-machi, Utsunomiya, Tochigi 321-8505, Japan)

表1 分岐鎖アミノ酸の機能

	タンパク質の 合成材料	エネルギー源	制御分子としての作用			
			タンパク質代謝			
			合成	分解	糖代謝	脂質代謝
ロイシン	◎	◎	◎	◎	○	△
イソロイシン	◎	◎	△	—	○	△
バリン	◎	◎	—	—	—	△

◎：よく知られている，○：複数の報告がある，△：いくつかの報告がある，
—：現時点では知られていない。

よって血糖値が下がりグルコース代謝は上がるという報告もあるが^{6,7)}、これらはアミノ酸のインスリン分泌促進作用を介した作用であると考えられていた。このようにアミノ酸投与がグルコース代謝に与える影響については結論の相反する報告があるものの、アミノ酸の糖代謝調節作用は古くから知られていた。こうしたなか、分岐鎖アミノ酸混合物が血漿グルコース濃度を減少させることが *in vivo* の研究で示された。ウイルス誘発インスリン非依存性糖尿病マウスモデルに分岐鎖アミノ酸混合物を経口投与すると高血糖症が改善された⁸⁾。また、ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットに分岐鎖アミノ酸混合物を経口投与すると、血漿グルコース濃度が有意に減少した⁹⁾。これらの研究は、分岐鎖アミノ酸が糖代謝を制御する栄養制御因子である可能性を示唆していた。しかし、この時点では、この分岐鎖アミノ酸混合物の作用が、ロイシン、イソロイシン、あるいはバリンに起因する糖代謝制御を反映しているものであるのかは不明であり、また個々の分岐鎖アミノ酸の作用機序は *in vivo* でも *in vitro* でもよくわかっていなかった。その後、分岐鎖アミノ酸の糖代謝に対する影響を正常ラットのグルコース負荷試験で調べた研究で、イソロイシン (0.30 g/kg 体重) をグルコース投与の30分前に投与するとグルコース投与に伴う血糖値の上昇をインスリン非依存的に抑制することが示された¹⁰⁾。一方、ロイシンは血糖値上昇抑制作用を示さず、バリンはイソロイシンとは対照的にグルコース投与30分後に血糖値を有意に上昇させた。これは糖原性アミノ酸であるバリンが肝臓での糖新生の基質として使われたことに起因すると考えられる。さらに、イソロイシンの血糖値上昇抑制作用の用量依存性を調べたところ、0.30 g/kg 体重よりも低い濃度 (0.05, 0.10 g/kg 体重) ではその作用は確認されなかった。また、培養筋管細胞を用いてインスリン非存在下でのイソロイシンの糖代謝に対する影響をさらに詳細に検討した結果、イソロイシンはインスリン非依存的に筋肉へのグルコースの取り込みを刺激し、この作用がイソロイシンによるグルコース投与に伴う血漿グルコースレベル上昇の抑制に寄与していることが示唆された¹⁰⁾。

3. イソロイシンの血糖値低下作用

著者らはイソロイシンの血糖値低下作用に注目して、絶食ラットにおいてもイソロイシンが血糖値を低下させるか否か、また培養筋管細胞で観察されたイソロイシンのグルコース取り込み促進作用が *in vivo* の骨格筋においても認められるか否かを調べるために、絶食させたラットにイソロイシン、あるいはロイシンを経口投与して、グルコース代謝に与える影響を比較した¹¹⁾。一晚絶食させたラットへのイソロイシン経口投与 (1.35 g/kg 体重) は、投与60分後において有意に血漿グルコースレベルを低下させたが、同量のロイシンの投与では有意な変化は認められなかった。絶食状態でも血糖値が低下したことから、イソロイシンの血糖値低下作用はグルコースの腸管からの吸収阻害作用でないことが示唆された。また、³Hで標識した2-デオキシグルコースを用いてラット骨格筋へのグルコースの取り込み量を調べたところ、イソロイシン投与群では骨格筋へのグルコース取り込み量が生理食塩水投与群 (コントロール群) と比べて有意に増加していたが、ロイシン投与群では有意な変化は認められなかった。これらの結果は、イソロイシン投与によって起こる血糖値の低下に骨格筋へのグルコースの取り込み増加が関係していることを示している。

さらに、骨格筋におけるインスリン非依存的なグルコース取り込み促進作用に関わるとされる AMPK (5'-AMP-activated protein kinase) に着目し、イソロイシンが AMPK 活性を上げることでグルコースの取り込みを促進しているのではないかと仮説を立て検証した。AMPK はすべての真核細胞に存在する細胞のエネルギー状態のセンサーであり、ATP 産生の阻害、あるいは ATP 消費の増加によって細胞内 AMP 量および AMP/ATP 比が増加することで活性が上昇する。AMPK の活性を調べたところ、予想に反してイソロイシン投与によって AMPK 活性は有意に低下していた。このことは、イソロイシンが AMPK 活性の上昇なしに、骨格筋へのグルコースの取り込みを増加させることを示している。

4. イソロイシンがグリコーゲン合成とグルコース酸化に与える影響

前述のとおり、イソロイシン投与は骨格筋へのグルコースの取り込みの増加を招く。イソロイシンによって取り込まれたグルコースはどのように代謝されるのであろうか。筋肉細胞において、ロイシンがmTOR (mammalian target of rapamycin) 依存的、インスリン非依存的にGSK-3 (glycogen synthase kinase-3) を不活化してグリコーゲン合成を刺激するとの報告がある¹²⁾。また、筋管細胞を用いた *in vitro* の実験で、イソロイシンがグリコーゲン合成に影響しないにも関わらず、ロイシンはグルコースの細胞内グリコーゲンへの取り込みを有意に増加させることが報告されている¹⁰⁾。そこで、まずイソロイシンが骨格筋でのグリコーゲン合成に与える影響を調べた。

¹⁴Cで標識したグルコースのグリコーゲンへの取り込みによって測定した筋肉グリコーゲン合成は、ロイシンを投与すると絶食(コントロール)と比べて有意に増加したが、イソロイシンを投与しても変化しなかった¹¹⁾。これらのことから、ロイシンはイソロイシンと比べて骨格筋へのグルコース取り込み促進作用は弱い、骨格筋グリコーゲン合成を促進する作用を有すること、一方イソロイシンはロイシンと比べてグリコーゲン合成促進作用は弱い、グルコース取り込み促進作用は強いことが示され、それぞれの作用に違いがあることが示唆された。また、細胞のエネルギー状態を評価するために、ロイシン、あるいはイソロイシンを投与したラットの骨格筋中の高エネルギーリン酸化化合物 (AMP, ADP, ATP) を測定した¹¹⁾。ロイシンとイソロイシンのいずれを投与しても、骨格筋中のADPとATPの含量は絶食(コントロール)と比べて変化しなかった。またAMP含量は、イソロイシン投与によって減少したがロイシン投与では変化しなかった。さらに、AMP/ATP比を測定したところ、ロイシン投与では変化しなかったが、イソロイシン投与によって低下した。細胞内AMPの欠乏によって、ATP濃度の著しい上昇なしにAMP/ATP比が減少し、骨格筋でのATPの利用性が向上して、結果として細胞のエネルギー状態が改善していると考えられる。

以上より、イソロイシンは骨格筋へのグルコースの取り込みを促進し、取り込まれたグルコースはグリコーゲンとして蓄積されるのではなく、エネルギー源として利用されて、筋肉中のエネルギー状態が改善されることが示唆された。グルコースがエネルギー源として利用されるのであれば、グルコースの酸化が亢進しているはずである。そこでイソロイシン投与が全身のグルコース酸化能に与える影響を調べた¹³⁾。ラットにイソロイシンを経口投与するのとほぼ同時に¹⁴Cで標識したグルコースを静脈から投与し、ラットの呼気中に排泄される¹⁴C標識されたCO₂の量を測定することでグルコースの利用率を評価した。その結果、イソロイシン経口投与後60分から90分の間において、呼

気中¹⁴CO₂排泄量が増加した。また、イソロイシンを投与したラットの筋肉へのグルコースの取り込みは、投与後60分の時点で増加していた。血漿イソロイシン濃度が最大になるのは投与後60分の時点なので、筋肉へのグルコースの取り込み、血糖値の減少、そして続いて起こるグルコース酸化の増加の間に強い相関があることがわかる。イソロイシンを投与しても骨格筋でのグリコーゲン合成が変わらないことから、イソロイシンはグルコースの骨格筋への取り込みを増加させ、取り込まれたグルコースは直ちに骨格筋内で主に酸化されているものと考えられる。

5. イソロイシンが末梢組織へのグルコース取り込みに与える影響

血糖値は、組織へのグルコースの取り込みと組織からのグルコースの放出のバランスによって巧みに制御されている。そこで、イソロイシン投与が末梢組織へのグルコース取り込みと肝臓でのグルコース産生に与える影響を調べた。

血糖値低下作用の最大有効用量のイソロイシンを投与したラットの筋肉で、グルコースの取り込みが有意に増加した。それに対して、肝臓と脂肪組織へのグルコースの取り込みは、イソロイシンの投与で変化しなかった¹³⁾。これらのことから、グルコースの取り込みの点から考えると、骨格筋がイソロイシンの血糖値低下作用に寄与する主要器官であるということになる(図1)。ロイシンはインスリン分泌刺激作用を持ち¹⁴⁾、ロイシンの経口投与によって血漿インスリン濃度の一過性の上昇が起こるので、ロイシンの糖代謝に与える影響は大部分がインスリン依存的であると考えられる。一方、イソロイシン投与によって血漿インスリンとグルカゴンレベルに有意な変化がみられなかった

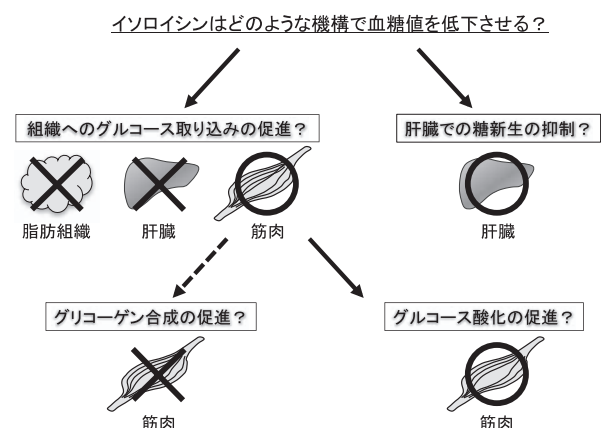


図1 イソロイシンの血糖値低下作用の推定機序

イソロイシンの経口投与によって、骨格筋への血中グルコースの取り込みが増加する。しかし、肝臓や脂肪組織へのグルコースの取り込みは変化しない。また、骨格筋でのグリコーゲン合成も変化しない。これらのことから、イソロイシンは骨格筋へのグルコースの取り込みを増加させ、取り込まれたグルコースは主に骨格筋内で直ちに酸化されていると考えられる。また、イソロイシンは肝臓の糖新生酵素の発現と活性を抑制し、肝臓でのグルコース産生を抑制する。

が、イソロイシンの血糖値低下作用はロイシンよりも強力であった。さらに、骨格筋細胞において、ロイシンがインスリンによって促進されるグルコース取り込みを阻害するのに対して¹⁵⁾、イソロイシンはインスリンによる PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) を経由したグルコース取り込み促進に対して相加効果を持つことが報告されている¹⁰⁾。イソロイシンによるグルコース取り込み増加の分子基盤はよくわかっていないが、肝硬変ラットの骨格筋において、イソロイシンによるグルコース取り込みがグルコーストランスポーター (GLUT)1 と GLUT4 の細胞膜へのトランスロケーションの増加と関係していることが明らかにされている¹⁶⁾。このデータは、骨格筋においてイソロイシンが細胞内シグナル経路を經由してインスリン感受性を向上させていることを示唆している。

肝臓は骨格筋と同様に血糖の取り込みの役割を担っている。肝臓におけるグルコース取り込みの主要なトランスポーターは GLUT2 である。グルコースは GLUT2 によって肝細胞に取り込まれ、肝臓型グルコキナーゼ (liver-type glucokinase: L-GK) がリン酸化によって細胞質にグルコースをグルコース 6-リン酸として捕捉する。したがって、肝臓においては GLUT2 と L-GK がグルコース感知装置として重要な役割を担っている¹⁷⁾。グルコース感知装置はグルコース利用とグリコーゲン合成に強い影響を及ぼす。絶食ラットにロイシン、あるいはイソロイシンを投与しても、肝臓へのグルコースの取り込みは絶食と比べて有意に変化しなかったため、著者らはグルコース感知装置に対する影響は調べなかった。最近、分岐鎖アミノ酸がヒト肝がん由来 HepG2 細胞において GLUT2 と L-GK の mRNA 発現をグルコース依存的に強く促進し、ラット肝臓において L-GK の mRNA 量を容量依存的に増加させることが報告された¹⁸⁾。グルコース感知装置の生物活性は転写機構によって厳密に制御されている。ステロール調節エレメント結合タンパク質 (sterol regulatory element binding protein: SREBP)-1c やペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 (peroxisome proliferator-activated receptor: PPAR)- γ の機能的結合部位が GLUT2 と L-GK のプロモーター領域であると同定され、GLUT2 と L-GK の mRNA の発現が SREBP-1c と PPAR- γ によって増加したので、SREBP-1c と PPAR- γ はグルコース感知装置の転写制御に関係していると思われる^{17, 19-21)}。分岐鎖アミノ酸は HepG2 細胞において、SREBP-1c、炭水化物応答領域結合タンパク質 (carbohydrate responsive element binding protein: ChREBP)、そして肝臓 X 受容体 (liver X receptor: LXR) α の発現を顕著に増加させ、ラットの肝臓において SREBP-1c と LXR α の発現を増加させた¹⁸⁾。LXR α は直接的アゴニストであるグルコースやグルコース 6-リン酸の存在下で SREBP-1c や ChREBP をトランス活性化することが知られているので、分岐鎖アミノ酸によるグルコース感知装置の活性化を介したグルコースとグルコース 6-リン酸の増加が LXR α の活性化に何らかの役割を果たしていると思われる。これらの結果か

ら考えて、LXR α によって誘導される SREBP-1c 依存性の機構が、分岐鎖アミノ酸によって誘導されるグルコース感知装置のトランス活性化の主なシグナル経路であるのかもしれない¹⁸⁾。

6. イソロイシンが肝臓でのグルコース産生に与える影響

肝臓での糖新生が、末梢組織や肝臓でのグルコースの利用と同様にアミノ酸による血糖値低下に関係している可能性がある。絶食状態でのグルコース産生は、肝臓でのグリコーゲン分解ではなく主として糖新生の結果である²²⁾。そこで著者らは、イソロイシンが糖新生の律速酵素に与える影響を調べた。絶食状態の肝臓では、アラニンなどの糖新生基質からピルビン酸などを経てグルコースが生成される。ピルビン酸からのグルコースの生成反応には 4 種の糖新生律速酵素が関与することが知られているが、そのなかでも PEPCK (phosphoenolpyruvate carboxykinase) は、その mRNA 量と酵素活性、さらに糖新生能との間に相関があることが知られている。一夜絶食させたラットにロイシン、あるいはイソロイシンを経口投与して 1 時間後の肝臓を調べたところ、イソロイシン投与によって PEPCK の mRNA の発現が有意に低下していた¹³⁾。また、別の糖新生律速酵素である G6Pase (glucose-6-phosphatase) の mRNA 量と活性もイソロイシン投与によって絶食と比べて有意に低下していた。これらのことから、イソロイシン投与によって肝臓での糖新生が抑制されていることが予想された (図 1)。また、単離肝細胞を用いた *in vitro* の条件下でも、イソロイシンは PEPCK および G6Pase の mRNA の発現を阻害し、G6Pase の活性を低下させた。さらに、最大有効用量のイソロイシン (0.45 g/kg 体重) を投与して 1 時間後の血漿イソロイシン濃度 (3 mM) と同濃度のイソロイシンを単離肝細胞のインキュベーション緩衝液に添加すると、アラニンを基質としたグルコース産生量が有意に減少した。一方、同濃度のロイシンを添加した場合は無添加コントロールとの間に有意な差は認められなかった。グルコース産生の基質としてアラニンをを用いたのは、イソロイシンを絶食ラットに投与した場合に血漿アラニン濃度に有意な上昇が観察されたためである。これらの知見は、イソロイシンがインスリンを含まない条件下の肝臓でも糖新生酵素の転写を抑制し、グルコース産生を阻害することを示唆している。イソロイシンによる糖新生阻害作用には、イソロイシンのインスリン分泌促進作用だけでなく、インスリン非依存的なシグナル経路が関係していることが予想される。また、アラニンからのグルコース産生に対するイソロイシンの阻害作用は、中性アミノ酸トランスポーターによるアラニンの肝臓内への輸送に対するイソロイシンの競合阻害作用に起因する可能性が考えられる。

以上のことから、ラットへのイソロイシン経口投与は、骨格筋へのグルコース取り込みと全身の糖の酸化的利用を促進し、かつ肝臓における糖新生を抑制し、これらの作用

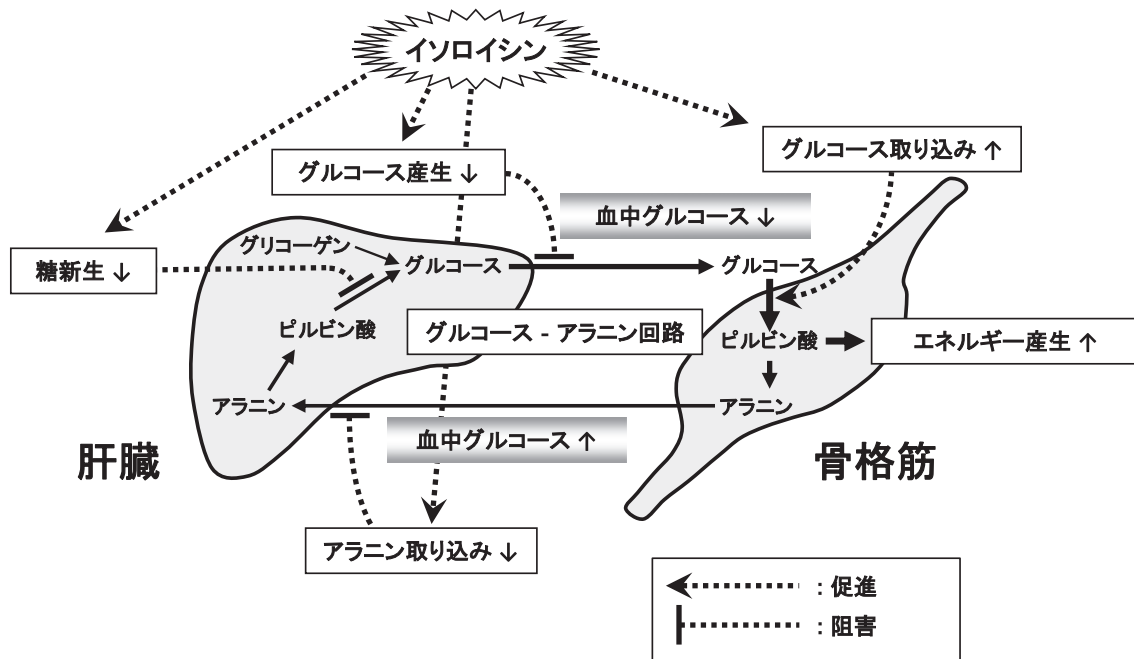


図2 イソロイシンによる糖代謝調節の機構

イソロイシンは、骨格筋へのグルコース取り込みと取り込まれたグルコースの酸化的利用を亢進し、かつ肝臓における糖新生を抑制して血糖値を低下させ、肝臓と骨格筋のエネルギー状態を改善し、インスリン抵抗性を改善する可能性がある（文献13より一部改変）。

が血糖値の低下に寄与していることが示唆された（図2）。

7. 糖代謝制御因子としての分岐鎖アミノ酸の臨床利用

分岐鎖アミノ酸の糖代謝制御因子としての臨床的重要性が研究されている。Nuttallらのグループは、個々のアミノ酸を単独、あるいはグルコースとともに摂取した場合のインスリンと血中グルコースの応答を、糖尿病ではない健康なボランティアで体系的に評価している。イソロイシンを単独で摂取すると、インスリン濃度には影響を及ぼさず、血糖値が減少し、グルカゴンはわずかに上昇した。一方、イソロイシンをグルコースとともに摂取すると、インスリン濃度の上昇はグルコースを単独で摂取した場合と同程度であったが、血糖値の上昇は小さかったと報告している²³⁾。このようなイソロイシンの作用は、末梢循環グルコースの除去速度の増加と関係していると述べている。彼らは、ロイシンがインスリンやグルカゴンの分泌を刺激するか否か、またロイシンをグルコースと一緒に摂取した場合、グルコース、インスリン、グルカゴンの応答が変化するか否かについても判定している²⁴⁾。高タンパク質食に含まれるロイシンと同量のロイシンの摂取は、血清グルコース濃度およびインスリン濃度にほとんど影響しなかったが、グルカゴン濃度を上昇させた。ロイシンをグルコースと一緒に摂取すると、グルコースを単独で摂取した場合と比べて血清グルコースの応答が弱まり、さらに付加的なインスリン分泌を強く刺激した。また、ロイシンはグルコースを単独で摂取したときにみられるグルカゴンの減少を抑制した。これらのデータは、ロイシンが有するインスリン

分泌刺激作用は弱く、ロイシンがインスリン分泌を著しく刺激するためには同時に血中グルコース濃度の上昇が必要であることを示している。ロイシンはグルコースのインスリン分泌刺激作用を増強することで、グルコース摂取に応答した血糖値上昇を逐次抑制する。

慢性肝疾患患者での分岐鎖アミノ酸の血糖値低下効果についても報告がある。分岐鎖アミノ酸の補給は、インスリン抵抗性指数（homeostasis model assessment-insulin resistance: HOMA-IR）を改善し²⁵⁾、グルコース負荷試験において血漿グルコース濃度を低下させた²⁶⁾。慢性肝疾患、特にC型肝炎はインスリン抵抗性や糖尿病と関連がある。慢性C型肝炎でインスリン抵抗性の患者の耐糖能とインスリン感受性に対する分岐鎖アミノ酸の影響についての報告がある²⁷⁾。この試験では、分岐鎖アミノ酸補給療法は慢性C型肝炎でインスリン抵抗性の患者の耐糖能とインスリン感受性に対して有害作用を持たなかった。また、分岐鎖アミノ酸が全般血糖コントロールを有意に改善することもなかった。しかし、分岐鎖アミノ酸補給療法が、骨格筋に顕著なインスリン耐性を持つ患者のヘモグロビンA1cに対して、有益な効果を発揮する可能性が示唆されており、これらの予備的な知見を踏まえて、将来的には2型糖尿病患者においても分岐鎖アミノ酸の効果を評価する臨床試験を行うべきである。

8. おわりに

栄養素の代謝調節では多くのホルモンが重要な役割を果たしている。なかでもインスリンは、三大栄養素（タンパ

ク質, 糖質, 脂質) すべての代謝を調節する作用を有しており, 栄養素の代謝を考える上で非常に重要なホルモンである。インスリンはタンパク質合成を促進し, 分解を抑制することでタンパク質代謝に対して同化的に作用する。ロイシンは, インスリンと同様にタンパク質合成を促進し, 分解を抑制する作用を有する。また, 今までロイシンの陰に隠れていて注目されてこなかったイソロイシンが, グルコースの細胞への取り込み促進, 糖新生の抑制などインスリンと類似した糖代謝調節作用を有することが明らかになった。これらのことは, ロイシンとイソロイシンが, あたかもインスリンの代謝調節作用を分担して受け持っているかのような印象を与える。

最近の研究で, 分岐鎖アミノ酸とインスリン抵抗性が密接な関係にあることや, 分岐鎖アミノ酸がインスリン作用の調節において大きな役割を果たしていることが示唆されている²⁸⁾。さらに, 乳タンパク質の一つであるホエイタンパク質由来の分岐鎖アミノ酸を含有する生理活性ペプチドが, 近位腸管での dipeptidyl peptidase-4 [DPP-4: 血中や細胞表面に広く存在している酵素で, インクレチン (GLP-1, GIP) を不活化してその作用を消失させる] の活性を低下させることで食後血糖を低下させることやインスリン分泌を刺激することが, 健常者と 2 型糖尿病患者で報告されている²⁹⁾。今のところ単体の分岐鎖アミノ酸が DPP-4 の活性に影響を与えるという報告は見当たらないが, 単体の分岐鎖アミノ酸が DPP-4 の活性に影響して糖代謝を調節する可能性を排除することはできない。

以上のように, 分岐鎖アミノ酸はインスリンと同様に主要な栄養素の代謝を調節する作用を有していることから, 生体調節因子としての利用価値は計り知れない。まさに分岐鎖アミノ酸は, 次世代型生体調節因子として注目すべき栄養素である。

文 献

- 1) Yoshizawa, F. (2004) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 313, 417-422.
- 2) Yoshizawa, F. (2012) *J. Pharmacol. Sci.*, 118, 149-155.
- 3) Nishitani, S., Matsumura, T., Fujitani, S., Sonaka, I., Miura, Y., & Yagasaki, K. (2002) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 299, 693-696.
- 4) Flakoll, P.J., Wentzel, L.S., Rice, D.E., Hill, J.O., & Abumrad, N.N. (1992) *Diabetologia*, 35, 357-366.
- 5) Tessari, P., Inchiostro, S., Biolo, G., Duner, E., Nosadini, R., Tiengo, A., & Crepaldi, G. (1985) *Diabetologia*, 28, 870-872.
- 6) Tappy, L., Acheson, K., Normand, S., Schneeberger, D., Thelin, A., Pachiardi, C., Riou, J.P., & Jequier, E. (1992) *Am. J. Physiol.*, 262, E826-E833.
- 7) Tappy, L., Acheson, K., Normand, S., Pachiardi, C., Jequier, E., & Riou, J.P. (1994) *Metabolism*, 43, 428-434.
- 8) Utsugi, T., Yoshida, A., Kanda, T., Kobayashi, I., Kurabayashi, M., Tomono, S., Kawazu, S., Tajima, Y., & Nagai, R. (2000) *Eur. J. Pharmacol.*, 398, 409-414.
- 9) Eizirik, D.L., Kettelhut, I.C., & Migliorini, R.H. (1987) *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 20, 137-144.
- 10) Doi, M., Yamaoka, I., Fukunaga, T., & Nakayama, M. (2003) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 312, 1111-1117.
- 11) Doi, M., Yamaoka, I., Nakayama, M., Mochizuki, S., Sugahara, K., & Yoshizawa, F. (2005) *J. Nutr.*, 135, 2103-2108.
- 12) Peyrollier, K., Hajduch, E., Blair, A.S., Hyde, R., & Hundal, H.S. (2000) *Biochem. J.*, 350, 361-368.
- 13) Doi, M., Yamaoka, I., Nakayama, M., Sugahara, K., & Yoshizawa, F. (2007) *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 292, E1683-1693.
- 14) Yang, J., Chi, Y., Burkhardt, B.R., Guan, Y., & Wolf, B.A. (2010) *Nutr. Rev.*, 68, 270-279.
- 15) Tremblay, F. & Marette, A. (2001) *J. Biol. Chem.*, 276, 38052-38060.
- 16) Nishitani, S., Takehana, K., Fujitani, S., & Sonaka, I. (2005) *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 288, G1292-G1300.
- 17) Kim, H.I. & Ahn, Y.H. (2004) *Diabetes*, 53, S60-S65.
- 18) Higuchi, N., Kato, M., Miyazaki, M., Tanaka, M., Kohjima, M., Ito, T., Nakamura, M., Enjoji, M., Kotoh, K., & Takayanagi, R. (2011) *J. Cell. Biochem.*, 112, 30-38.
- 19) Iynedjian, P.B., Gjinovci, A., & Renold, A.E. (1988) *J. Biol. Chem.*, 263, 740-744.
- 20) Magnuson, M.A., Andreone, T.L., Printz, R.L., Koch, S., & Granner, D.K. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86, 4838-4842.
- 21) Im, S.S., Kang, S.Y., Kim, S.Y., Kim, H.I., Kim, J.W., Kim, K.S., & Ahn, Y.H. (2005) *Diabetes*, 54, 1684-1691.
- 22) Landau, B.R., Wahren, J., Chandramouli, V., Schumann, W.C., Ekberg, K., & Kalhan, S.C. (1996) *J. Clin. Invest.*, 98, 378-385.
- 23) Nuttall, F.Q., Schweim, K., & Gannon, M.C. (2008) *E. Spen. Eur. E. J. Clin. Nutr. Metab.*, 3, e152-e158.
- 24) Kalogeropoulou, D., Lafave, L., Schweim, K., Gannon, M.C., & Nuttall, F.Q. (2008) *Metabolism*, 57, 1747-1752.
- 25) Kawaguchi, T., Nagao, Y., Matsuoka, H., Ide, T., & Sata, M. (2008) *Int. J. Mol. Med.*, 22, 105-112.
- 26) Korenaga, K., Korenaga, M., Uchida, K., Yamasaki, T., & Sakaida, I. (2008) *Hepatol. Res.*, 38, 1087-1097.
- 27) Takeshita, Y., Takamura, T., Kita, Y., Ando, H., Ueda, T., Kato, K., Misu, H., Sunagozaka, H., Sakai, Y., Yamashita, T., Mizukoshi, E., Honda, M., & Kaneko, S. (2012) *Metabolism*, 61, 1388-1394.
- 28) Lu, J., Xie, G., Jia, W., & Jia, W. (2013) *Front. Med.*, 7, 53-59.
- 29) Tulipano, G., Sibilia, V., Caroli, A.M., & Cocchi, D. (2011) *Peptides*, 32, 835-838.

著者寸描

●吉澤史昭 (よしざわ ふみあき)

宇都宮大学農学部生物資源科学科教授. 博士 (農学).

■略歴 1965年東京都に生る. 94年東京農工大学大学院単位取得退学. 米国ペンシルベニア州立大学医学部ポスドク. 岩手県立大学講師を経て, 2000年宇都宮大学農学部助教授. 08年より現職.

■研究テーマと抱負 アミノ酸による代謝調節機構の解明. 最も古い栄養素であるアミノ酸が潜在的にもつ能力を新たに発掘することに魅了を感じている. かつてアミノ酸ワールドが展開されていたのではないかと想像を巡らせている.

■ホームページ <http://agri.mine.utsunomiya-u.ac.jp/hpj/deptj/anj/nutri/index.html>

■趣味 美味しいものを探し当てること. 日本のポップス研究.