

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

令和 5 年 4 月 4 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 島根大学医学部附属病院 内分泌代謝内科
職 名 助教
研究代表者 川北 恵美

下記のとおり令和4年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:)

1. 共同研究課題名	マグネシウムが糖代謝およびインスリン分泌制御機構に演じる役割の解明			
2. 共同研究目的	マグネシウム(Mg)欠乏は、2 型糖尿病(T2DM)患者に高頻度の栄養障害であり、病態に寄与する可能性が報告されているが、その全体像や分子機序は未解明である。この研究では、食事誘導性 Mg 欠乏が非糖尿病マウスの糖代謝に及ぼす影響を解析するとともに、単離膵島を用いてインスリン分泌制御機構における細胞外 Mg の役割を解明することを目的とする。			
3. 共同研究期間	令和 4 年 4 月 1 日 ~ 令和 5 年 3 月 31 日			
4. 共同研究組織				
氏 名	所属等	職名等	役 割 分 担	
(研究代表者) 川北 恵美	島根大学医学部附属病院 内分泌代謝内科	助教	マウスを用いた研究の実施および研究の総括	
(分担研究者) 金崎 啓造	島根大学医学部 内科学講座 内科学第一	教授	アドバイザー	
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	代謝疾患医科学	氏 名	井上 亮太

次の6, 7, 8の項目は、枠を自由に変更できます(横幅は変更不可)。6, 7, 8の項目全体では2頁に収めてください。

(課題番号:)

6. 共同研究計画

1. 食事誘導性 Mg 欠乏状態が、非糖尿病マウスの糖代謝に与える影響を解析する(島根大学)。

7 週齢の雄 C57BL6 マウス(低 Mg になり難い)および DBA マウス(低 Mg になり易い)に、通常食(Mg 0.1 %)または低 Mg 食(Mg 0.03 %)を 4 週間(短期)または 12 週間(長期)自由摂取させ Mg 欠乏を誘導する。介入終了後にグルコース負荷試験およびインスリン負荷試験を行い、糖代謝およびインスリン抵抗性指標の解析を行う。また、安楽死させた後に、血液および各種臓器を収集する。分子機序の同定のため、血液および各臓器の解析も行う。

2. 単離膵島を用いて、細胞外 Mg がインスリン分泌へ与える影響を解析する(群馬大学生体調節研究所)。

非糖尿病 DBA マウス由来の単離膵島を用いて、1 mM(正常 Mg 濃度)と 0.25 mM(低 Mg 濃度)との各条件下において、グルコース応答性インスリン分泌の経時変化、ミトコンドリア機能、および電気生理学的変化を解析し、低 Mg が膵β細胞の生理的機能に与える影響を解析する。また、健常者ドナー由来のヒト膵島においても同様の解析を行う。

7. 共同研究の成果

本共同研究課題において、生体調節研究所との共同研究が貢献した内容についても具体的に記載してください。

成果 1: 研究代表者の研究室において、短期の低 Mg 食負荷により Mg 欠乏が誘導された DBA 雄マウスでは、コントロール食摂取マウスと比較して IPGTT 施行時の空腹時血清インスリン濃度およびインスリン抵抗性指標の有意な上昇を認めることが明らかになった。また、短期の Mg 負荷により一部の個体において糖負荷後の低血糖が誘導されることを見出し、食事誘導性 Mg 欠乏状態は非糖尿病マウスにおいても糖代謝に影響を与えうることが示唆された。

成果 2: 群馬大学生体調節研究所 代謝疾患医科学分野の研究室においては、マウスの単離膵島の生理学的な解析を進めている。非糖尿病マウス由来の単離膵島における検討で、低 Mg 濃度条件下においてグルコース応答性インスリン分泌能に明らかな変化は認めないことが明らかになった。

8. 共同研究成果に関連する学会発表・研究論文発表状況及び本研究所担当教員との共同研究に関する情報交換

(本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等をできる限り記載してください。なお、論文の場合は、PDFファイルを以下の研究所庶務係のメールアドレスまで報告書と併せてお送りください。) 研究所庶務係 e-mail : kk-msomu4@jimu.gunma-u.ac.jp

①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文
なし

②この共同研究に基づくとの記載のある論文
なし

③学会発表を行った主なもの3件以内(学会名、開催日、演題)

第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会 2022 年 5 月 12 日

「健常マウスにおいて食事誘導性マグネシウム欠乏はインスリン抵抗性を惹起する可能性がある」

④本研究所担当教員と申請代表者との共同研究に関する情報交換の状況(主なやり取りを箇条書き)

群馬大学生体調節研究所 代謝疾患医科学分野 白川教授、井上助教と定期的に研究の進捗状況を共有し、研究の目的や方法についての議論を行っている。

・Mg 欠乏による糖代謝制御機構への影響について、Mg 依存性酵素である COMT の活性を反映するとされる 2-methoxyestradiol (2-ME)ではインスリン分泌を制御する可能性がすでに報告されており、単離膵島における 2-ME の影響を解析することとした。

・Mg 欠乏状態が高インスリン血症を惹起する機序として、インスリン分泌制御機構とは独立した機序も想定される。Mg 欠乏がカウンターホルモンや、インスリンクリアランスへ与える影響についても検討することとした。