

様式3

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 6 年 4 月 26 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5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5年4月1日 ~ 令和6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 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。特にインスリン標的臓器の一つである肝臓においては、インスリンクリアランスに注目した解析を行う。

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。

3. 結果の総括と論文執筆準備

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、12 週間低 Mg 食を負荷した DBA マウスでは通常食マウスと比較して血清 Mg 濃度が有意に低下しインスリン抵抗性を伴う血糖上昇を呈する一方で、低 Mg 食を 4 週間負荷した DBA マウスでは血清 Mg 濃度の低下とインスリン抵抗性を認めましたが、糖負荷後のグルコース AUC は有意に低下することが明らかになった。その機序として短期間低 Mg 食摂取マウスでは、肝臓における insulin-degrading enzyme (IDE) の発現変化とともにインスリンクリアランスが亢進する可能性が示唆された。以上より、食事誘導性低 Mg 状態は健常マウスにおいても肝臓でのインスリン代謝を変化させ、長期的にはインスリン抵抗性に影響を与える可能性がある。

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。このことより、Mg 欠乏は膵島からのインスリン分泌への直接の影響よりもむしろ、成果 1 で示すようにインスリン標的臓器の変化により糖代謝異常を惹起する可能性が示唆された。

成果 3: 論文執筆に向けデータ整理・統括、相談を行っている。

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@ml.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)

日本糖尿病学会中国四国地方会第 61 回総会 2023 年 10 月 26 日

「健常マウスにおいて食事誘導性マグネシウム欠乏は糖代謝異常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、研究の方針についての議論を行っている。

・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たため、肝臓でのインスリンクリアランスへ与える影響を検討することとした。門脈、大循環でのインスリン濃度比を検討することとした。

次の実績がありましたら提出願います。

1. 共同研究に関連した受賞がありましたらご記載ください。

受賞者氏名	賞名	受賞年月	受賞対象の研究課題名
なし			

2. 共同研究に関連した博士学位の取得がありましたらご記載ください。

年度	氏名	大学・研究科名
なし		

3. 共同研究が大型プロジェクトの発案、大型プロジェクトの運営、継続、ネットワークの構築等に役だったことがありましたらご記載ください。

得られたデータに対して、異なる分野の研究者から意見をいただける機会をいただきました。また研究手法についても新たに学ぶことができ、より高いレベルでの研究課題の遂行に役立ちました。

共同研究活動が発展して獲得に至った大型競争的資金の情報をご記載ください。

プロジェクト名	期間	受入金額 千円	支出機関 (例：文科省)	プロジェクトの概要
なし				

4. 申請代表者及び分担研究者が入会している学会及び役職/学会賞などをご記載ください。

研究者氏名	学会名	役職/学会賞など
川北恵美	日本内分泌学会	若手研究奨励賞(2021年度)
同上	日本内科学会	医学生研修医ことはじめ 2018 優秀演題賞
同上	日本糖尿病学会	若手研究奨励賞(平成29年度)
同上	日本癌学会	
金崎啓造	日本内科学会	評議員
同上	日本内分泌学会	
同上	日本糖尿病学会	日本糖尿病学会リリー賞(2016年)
同上		幹事
同上	糖尿病合併症学会	第30回日本糖尿病合併症学会 YIA
同上		評議員
同上	日本癌学会	
同上	日本腎臓学会	

日本内分泌学会, 日本肥満学会, 日本糖尿病学会, 日本エピジェネティクス研究会など。

研究代表者名: 川北 恵美