

# アンチエイジングに向けた 新規栄養介入・運動処方の開発

神戸大学 人間発達環境学研究科  
准教授 佐藤 幸治

令和2年10月15日

加齢とともに・・・

- ・筋力低下（歩行機能）
- ・肌の健康（しわ・たるみ）
- ・体型の変化（肥満）

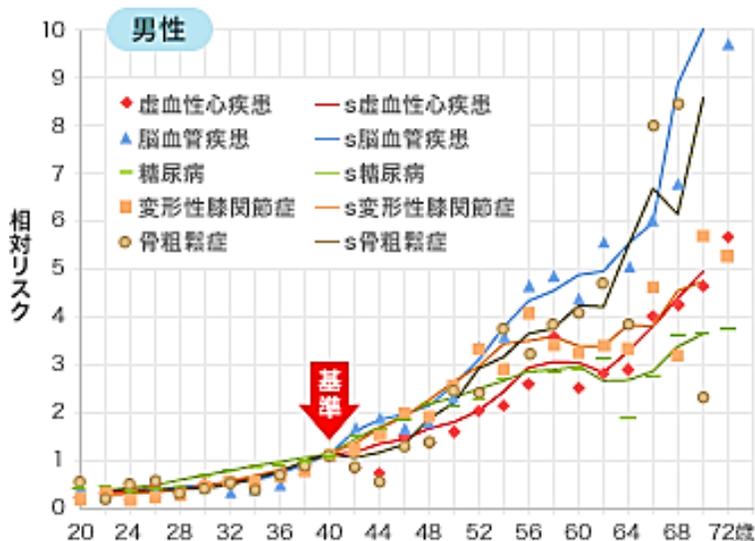


加齢による機能低下をいかに予防するかが重要  
それが「アンチエイジング」

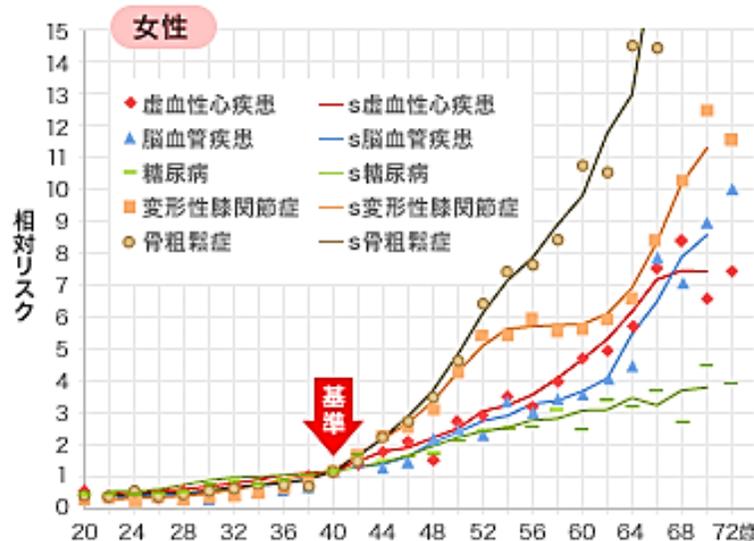
それだけではない…

## 加齢によって生活習慣病リスクが増大

生活習慣病の相対リスク(40歳時の発症リスクを1とする)



データ提供: 株式会社日本医療データセンター



<http://aging-lab.jp/risk/data.html>

男性、女性共に40歳以降になると  
生活習慣病リスクが増大する

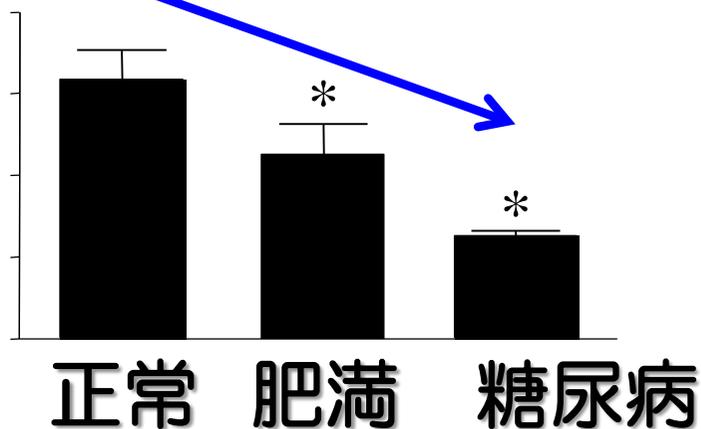
アンチエイジングは病気を予防する上でも重要

# 性ホルモンは生活習慣病に関係している??

## -性ホルモンの新たな役割の可能性-

肥満や糖尿病患者は  
DHEA分泌が少ない

血中DHEA



Yamaguchi Y et al. 1998

DHEA摂取は脂肪を  
減らす効果がある



Villareal et al., JAMA 2004

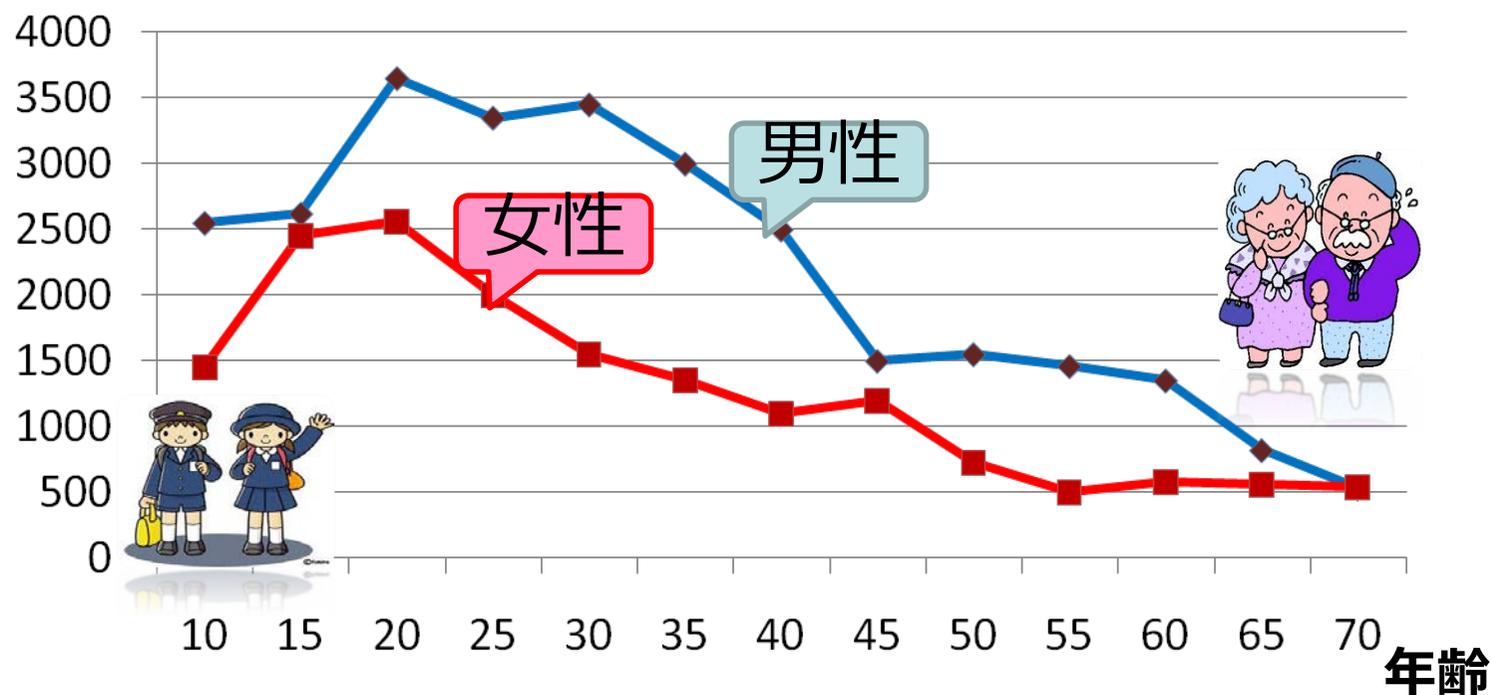
性ホルモンの分泌は維持させておくことが  
生活習慣病予防に有効な可能性がある...



しかしながら・・・

## 加齢とともに性ホルモン濃度は低下する

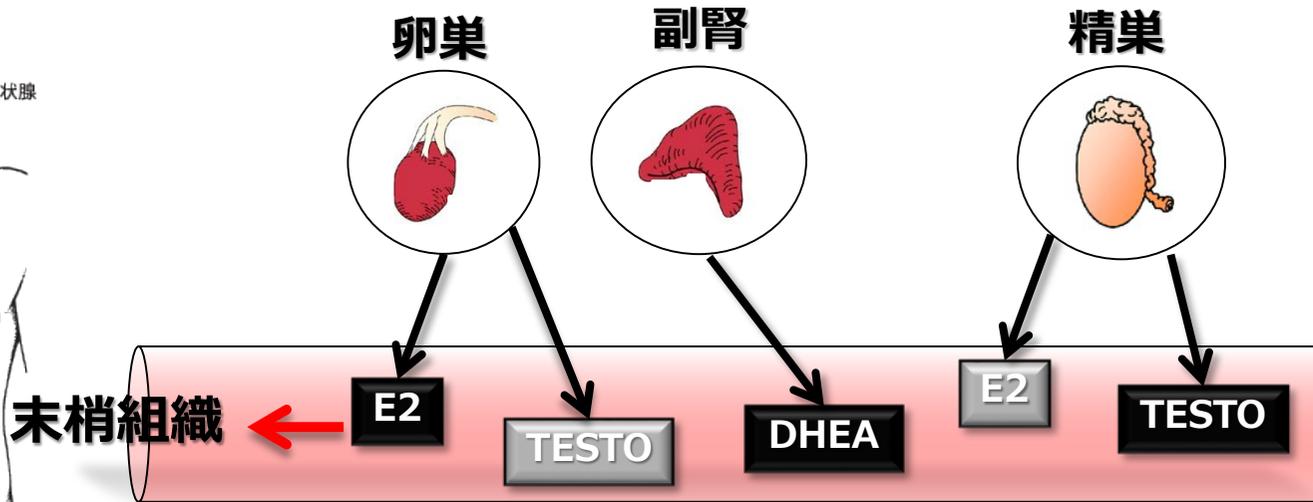
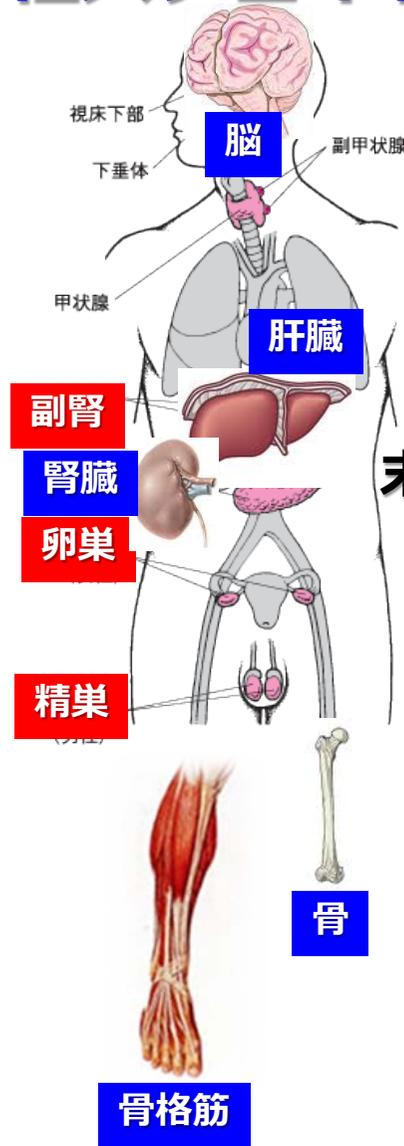
DHEA濃度(pg/ml)



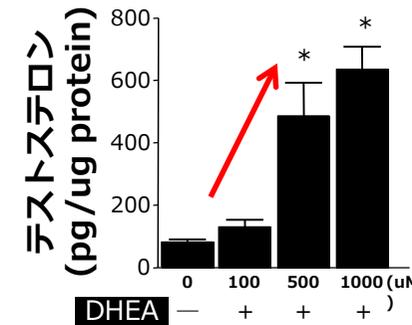
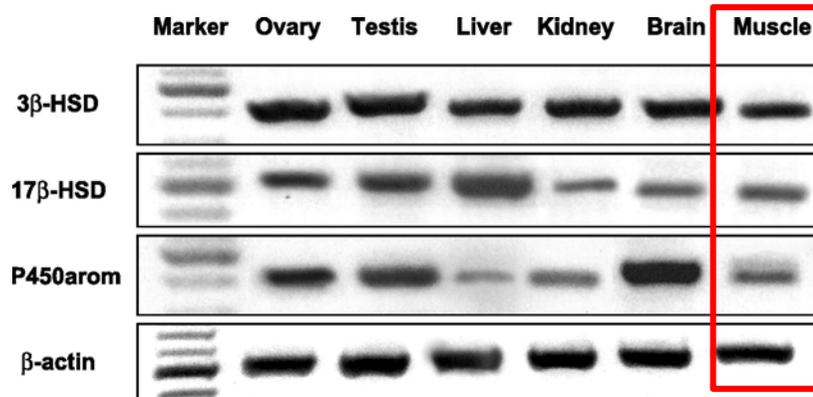
(厚生労働省, 2008)

加齢による性ホルモン分泌の低下が  
アンチエイジングにとって重要である

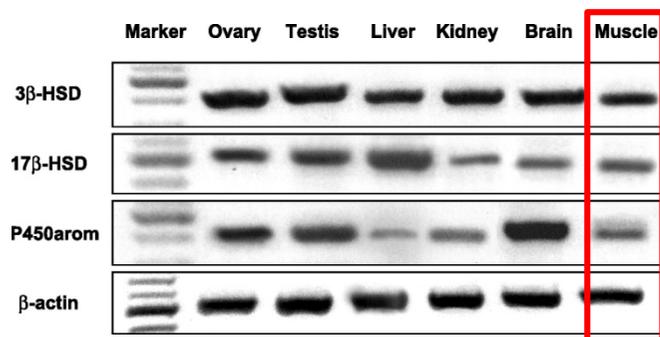
# 性ステロイドホルモン代謝合成経路と産生部位



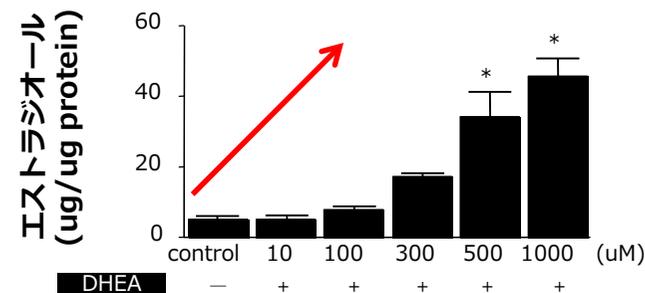
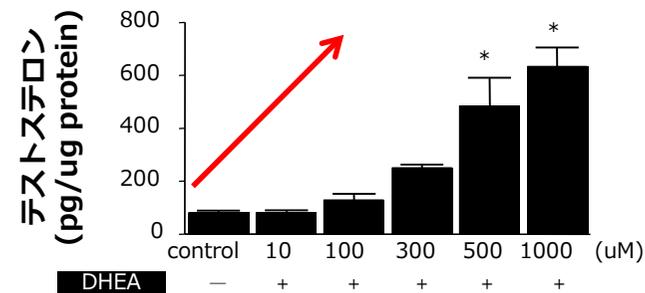
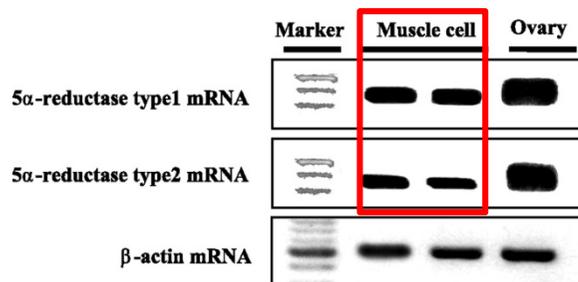
しかしながら、我々の研究によって...



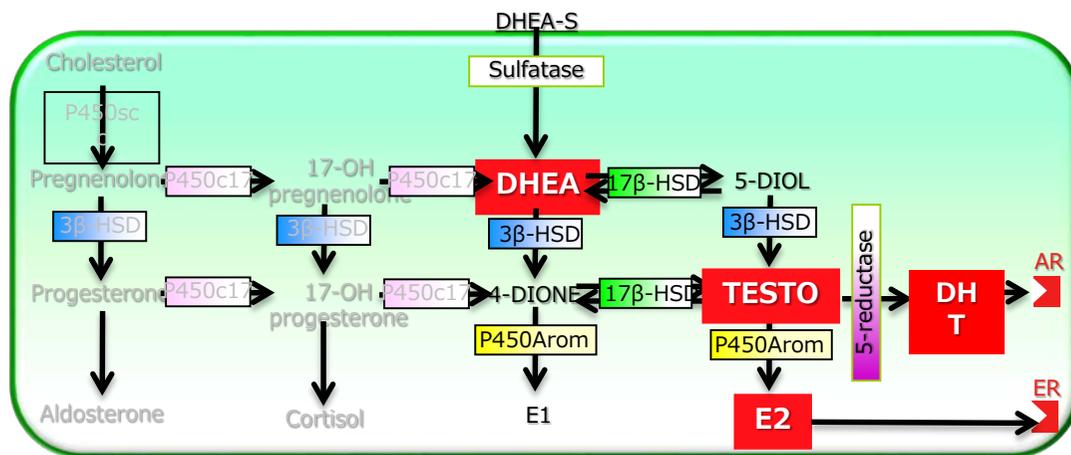
筋内で代謝酵素の発現が認められ、骨格筋で性ホルモンを合成できる



骨格筋で代謝酵素の発現が認められた



Aizawa et al., Am J Physiol Endocrinol Metab 2007  
Sato et al., Am J Physiol Endocrinol Metab 2008



DHEAを代謝して、性ホルモンを合成することができる

筋内で代謝酵素の発現が認められ、骨格筋で性ホルモンを合成できる

Am J Physiol Endocrinol Metab 301: E274–E280, 2011.  
First published February 1, 2011; doi:10.1152/ajpendo.00564.2010.

Increased muscular dehydroepiandrosterone levels are associated with improved hyperglycemia in obese rats

Koji Sato,<sup>1</sup> Motoyuki Iemitsu,<sup>1</sup> Katsuji Aizawa,<sup>2</sup> Nozomu Fujita,<sup>1</sup> and Shiro Takahashi<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Faculty of Sport and Health Science, Ritsumeikan University, and <sup>2</sup>Teikyo Heisei University, Ichihara, Chiba, Japan  
Submitted 28 September 2010; accepted in final form 31 January 2011

Sato K, Iemitsu M, Aizawa K, Mesaki N, Fujita S. Increased muscular dehydroepiandrosterone levels are associated with improved hyperglycemia in obese rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 301: E274–E280, 2011. First published February 1, 2011; doi:10.1152/ajpendo.00564.2010.—This study was undertaken to assess the effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) administration and exercise training on muscular DHEA and 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone (DHT) levels and hyperglycemia in diet-induced obese and hyperglycemic rats. After 14 wk of a high-sucrose diet, obese male Wistar rats were assigned randomly to one of three 6-wk regimens: control, DHEA treatment, or exercise training (running at 25 m/min for 1 h, 5 days/wk;  $n = 10$  each group). Results indicate that either 6 wk of DHEA treatment or exercise training significantly attenuated serum insulin and fasting glucose levels compared with the control group. Plasma and muscle concentrations of DHEA and DHT and expression levels of 5 $\alpha$ -reductase were significantly higher in the DHEA-treated and exercise-training groups. Moreover, both DHEA administration and exercise training upregulated GLUT4 translocation with concomitant increases in protein kinase B and protein kinase C $\zeta/\lambda$  phosphorylation. Muscle DHEA and DHT concentrations closely correlated with blood glucose levels (DHEA treatment:  $r = -0.68$ ,  $P < 0.001$ ; exercise training:  $r = -0.65$ ,  $P < 0.001$ ), serum insulin levels, and activation of the GLUT4-regulated signaling pathway. Thus, increased levels of muscle sex steroids may contribute to improved fasting glucose levels via upregulation of GLUT4-regulated signaling in diet-induced obesity and hyperglycemia.

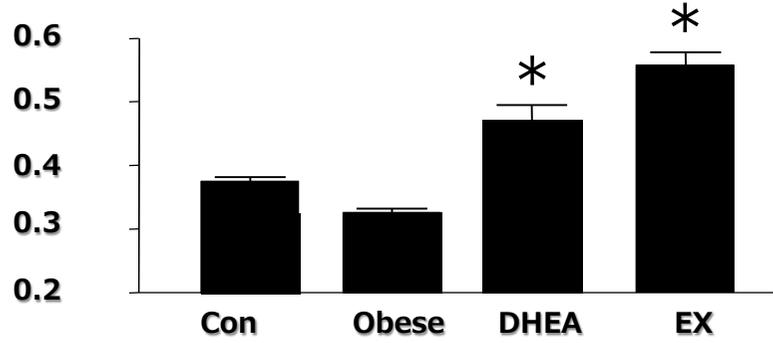
## 高血糖の改善

## 骨格筋の肥大

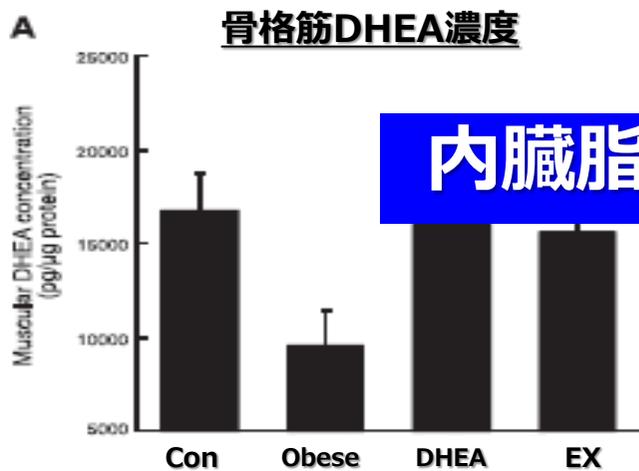
## 血糖値とインスリン濃度への効果

	Lean (n=10)	CON (n=10)	DHEA (n=10)	EX (n=10)
Serum insulin (pmol/l)	4.91 ± 1.38	8.92 ± 2.42 <sup>†</sup>	<b>6.18 ± 2.51*</b>	<b>6.02 ± 2.35*</b>
Post-fasting glucose (mg/dL)	89 ± 2.1	148 ± 10.5 <sup>†</sup>	<b>102 ± 9.5*</b>	<b>92 ± 7.8*</b>

## 骨格筋重量への効果

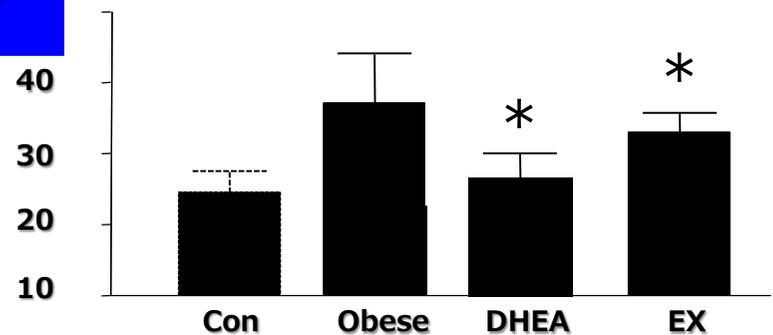


## 筋内性ホルモン濃度の増大



## 内臓脂肪の減少

## 腹部内臓脂肪への効果



# DHEA摂取 + 運動がさらにアンチエイジングに効果的

Sato et al. Nutrition & Metabolism 2012, 9:47  
http://www.nutritionandmetabolism.com/content/9/1/47

**RESEARCH** Open Access

## DHEA administration and exercise training improves insulin resistance in obese rats

Koji Sato<sup>1</sup>, Motoyuki Iemitsu<sup>1</sup>, Katsuji Aizawa<sup>2</sup>, Noboru Mesaki<sup>3</sup>, Ryuichi Ajioka<sup>4</sup> and Satoshi Fujita<sup>1\*</sup>

**Abstract**

**Background:** Dehydroepiandrosterone (DHEA) is precursor of sex steroid hormone. We demonstrated that acute DHEA injection to type 1 diabetes model rats induced improvement of hyperglycemia. However, the effect of the combination of DHEA administration and exercise training on insulin resistance is still unclear. This study was undertaken to determine whether 6-weeks of DHEA administration and/or exercise training improve insulin resistance in obese male rats.

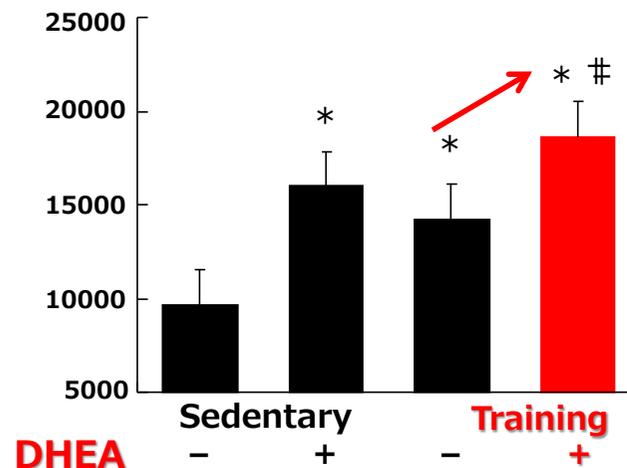
**Methods:** After 14 weeks of a high-sucrose diet, obese male Wistar rats were assigned randomly to one of four groups: control, DHEA administration, exercise training, and a combination of DHEA administration and exercise training (n=10 each group).

**Results:** After 6-weeks of DHEA administration and/or exercise training, rats in the combination group weighed significantly less and had lower serum insulin levels than rats in the other groups. Moreover, the rats treated with DHEA alone or DHEA and exercise had significantly lower fasting glucose levels (combination, 84 ± 6.5 mg/dL; DHEA, 102 ± 9.5 mg/dL; control, 148 ± 10.5 mg/dL). In addition, insulin sensitivity check index showed significant improvements in the combination group (combination, 0.347 ± 0.11; exercise, 0.337 ± 0.16%; DHEA, 0.331 ± 0.14; control, 0.308 ± 0.12). Muscular DHEA and 5α-dihydrotestosterone (DHT) concentrations were significantly higher in the combination group, and closely correlated with the quantitative insulin-sensitivity check index (DHEA: r=0.71, p<0.01; DHT: r=0.69, p<0.01).

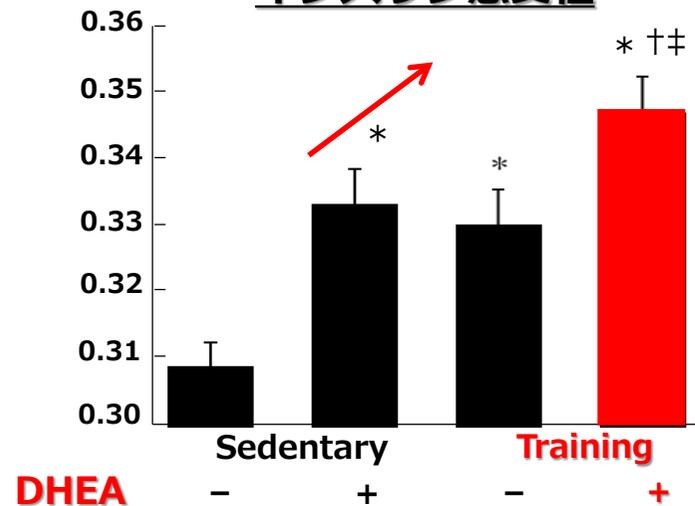
**Conclusion:** These results showed that a combination of DHEA administration and exercise training effectively improved fasting blood glucose and insulin levels, and insulin sensitivity, which may reflect increased muscular DHEA and DHT concentrations.

**Keywords:** Exercise training, Insulin sensitivity, Sex steroid hormone, Obesity

筋内 性ホルモン(DHEA)濃度



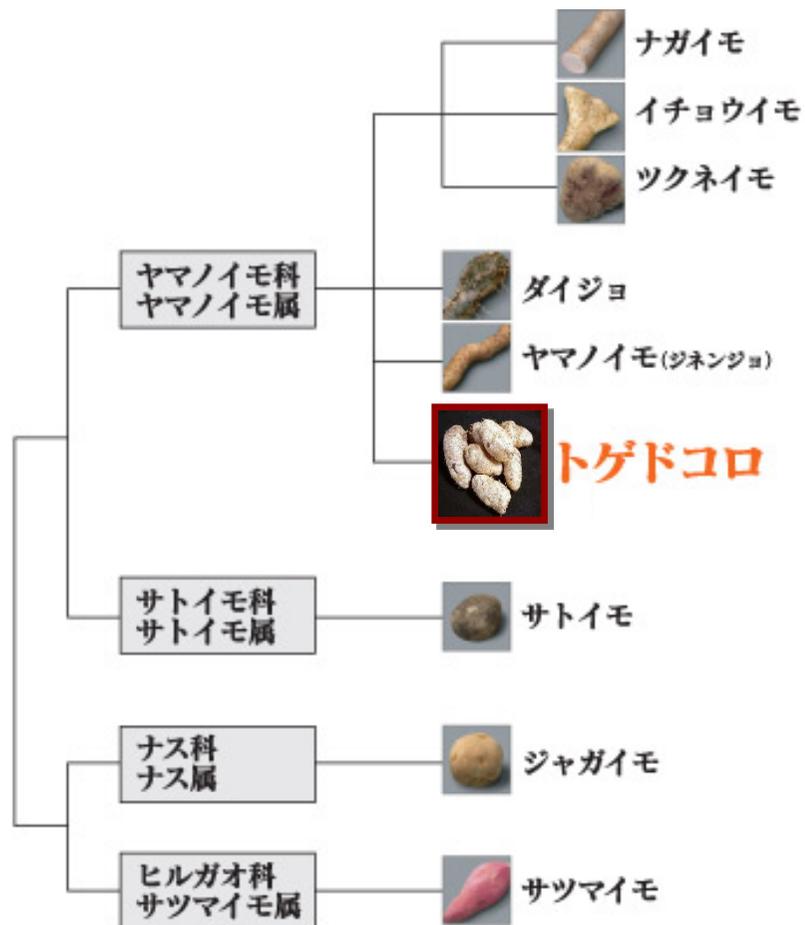
インスリン感受性



DHEA + 運動の併用は筋内にDHEA濃度がより高まり、高血糖に対して併用効果がある

## ジオスゲニン含有の食材はあるのか？

ジオスゲニンは自然薯、山芋などに多く含有している



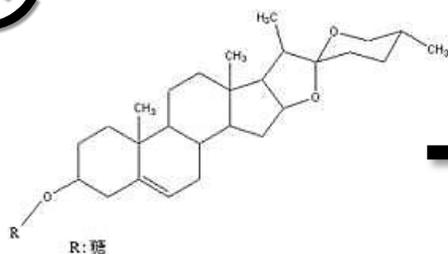
自然界の食物：ヤマイモ系の食物はジオスゲニンが含有されているので、**DHEA**を補充できるかもしれない



ジオスゲニン含有食材の摂取で高血糖やインスリン抵抗性を改善できるのか？

# DHEAを増大させる食物由来のジオスゲニン

## ジオスゲニン



ジオスゲニンは性ホルモンの中間体、DHEA (性ホルモン前駆体)と類似した構造を持っている!!

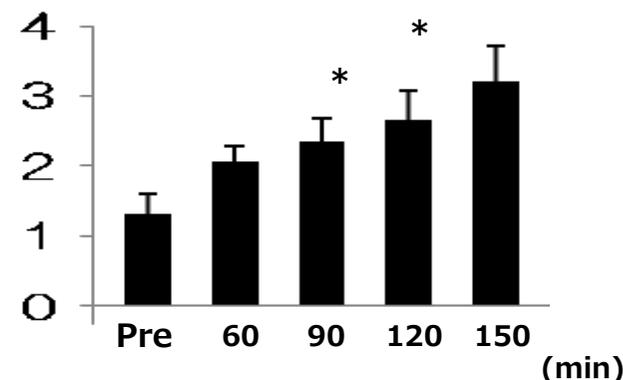


自然界の食物：トゲドコロ芋にはジオスゲニンが含有されているので、DHEAを補充できるかもしれない

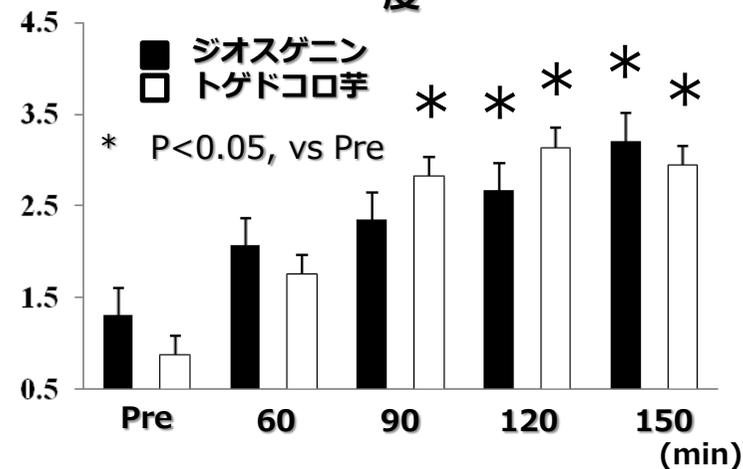


トゲドコロ摂取と運動によりで生活習慣病の予防ができるかもしれない。

血中性ホルモン(DHEA)濃度

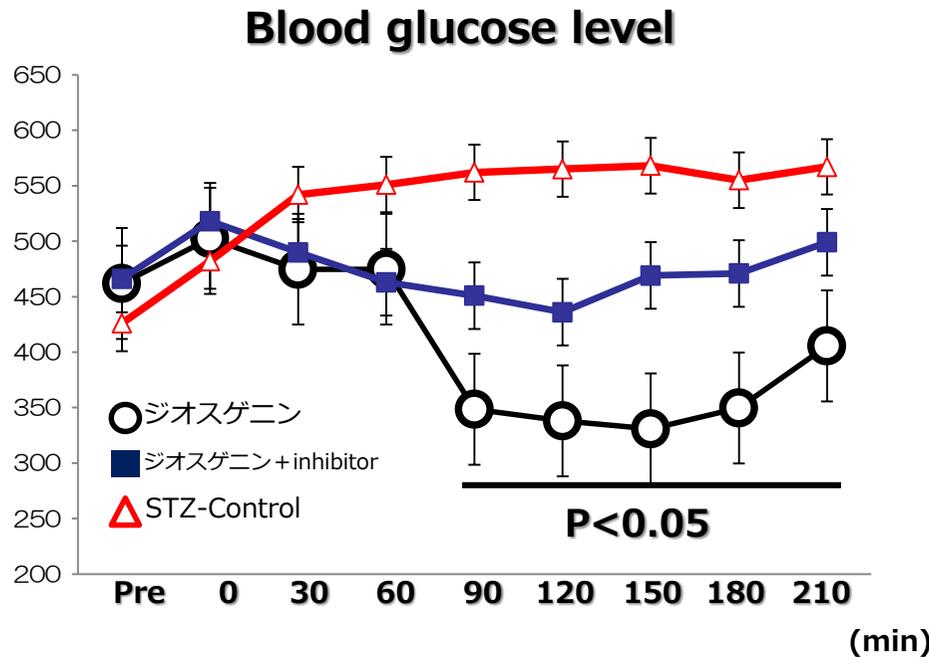


血中性ホルモン(DHEA)濃度

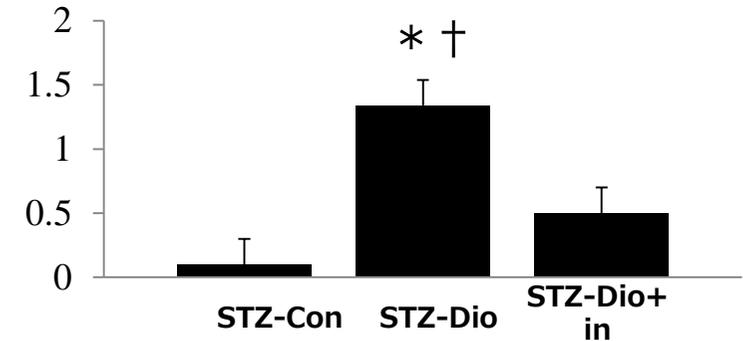


# インスリン分泌がない状態でもジオスゲニンの単回投与 によって高血糖を改善する

## ジオスゲニンはDHEAと同様の効果がある

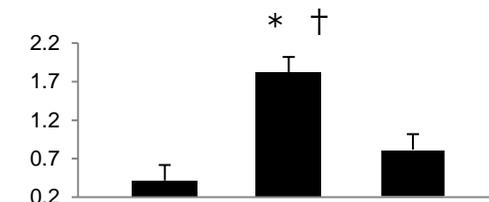


Level of GLUT4 translocation

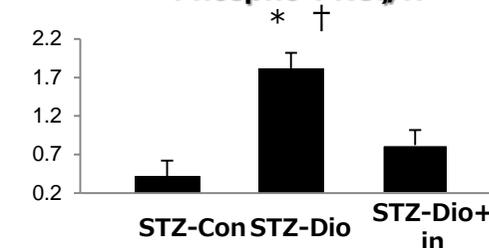


\* P<0.05, vs STZ-Con  
† P<0.05, vs STZ-Dio+ in

p-Akt/Total Akt



Phospho-PKCζ/λ



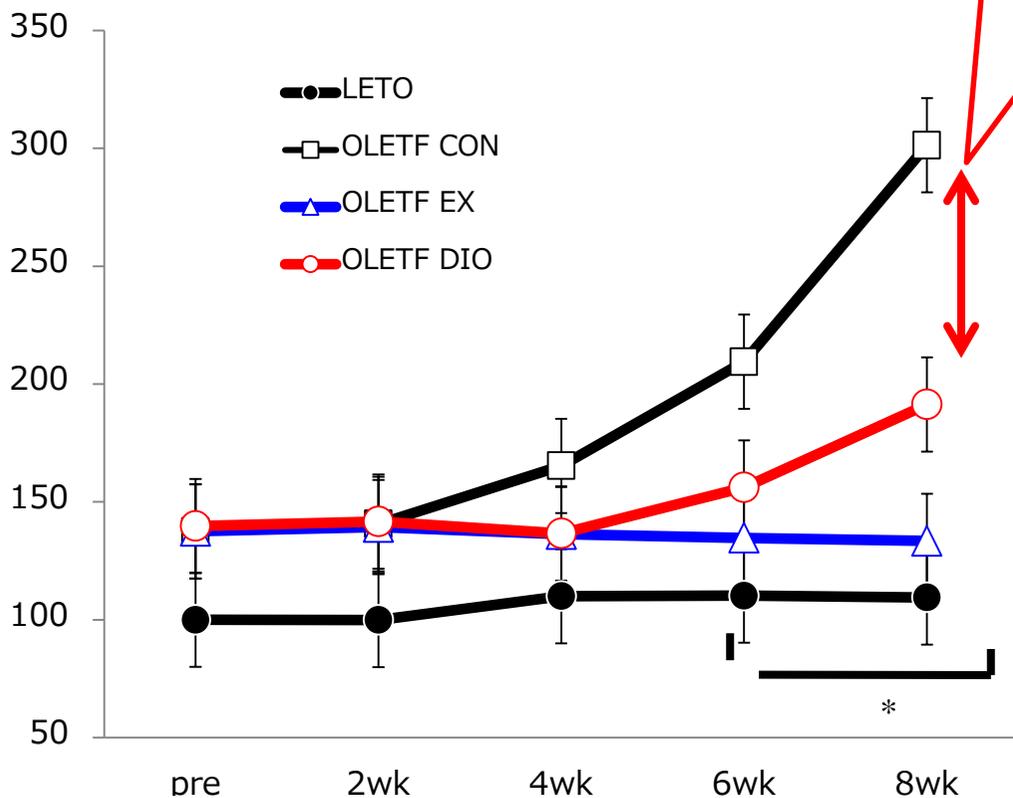
ジオスゲニン投与により、I型糖尿病ラットの高血糖状態が骨格筋の糖代謝シグナルの活性化とともに有意に改善した。

Sato K et al, J steroid Biochem Mol Biol, 2014

# ジオスゲニン含有食材の長期摂取は 高血糖/インスリン感受性を改善させる

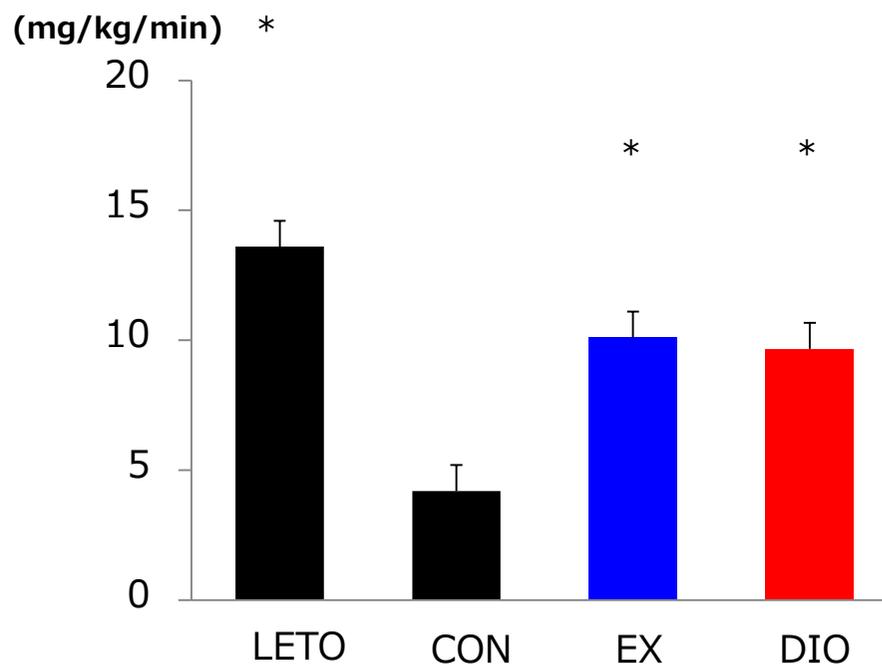
## 血糖値の変動

ジオスゲニン  
摂取による血  
糖値改善効果  
の程度



## インスリン感受性

M値 (Glucose infusion rate)



\* P<0.05 vs CON  
Sato K et al, FASEB J, 2017

# 性ホルモンが増加するとどのような影響があるか？

## 我々の研究から



高血糖改善



筋肥大



腹部脂肪減少



生理痛の緩和  
(現在進行中)

## その他にも . . .



感染予防



骨代謝の亢進



認知機能改善



抗鬱



美肌効果

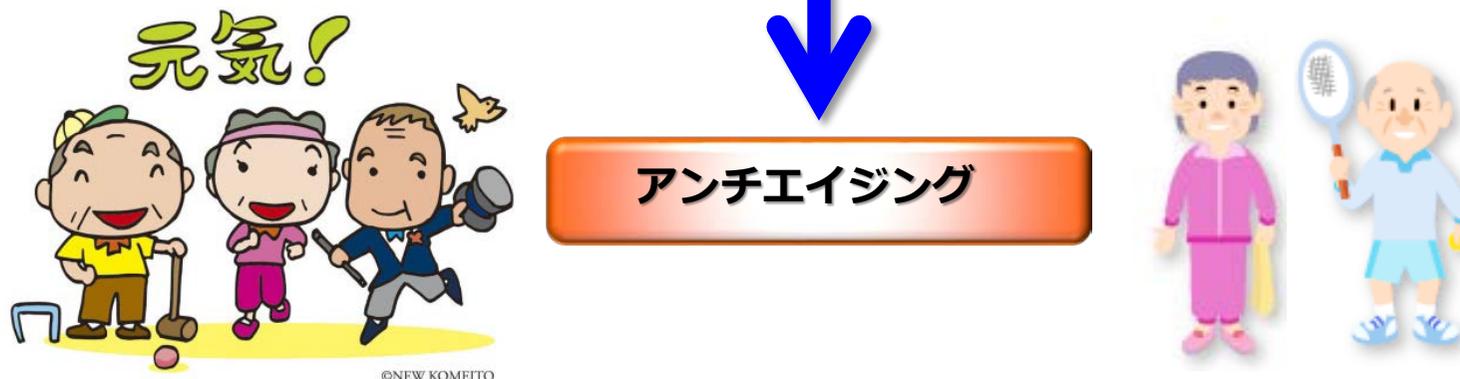
# 性ホルモンに着目したアンチエイジング素材の開発

運動 + DHEAサプリメント摂取



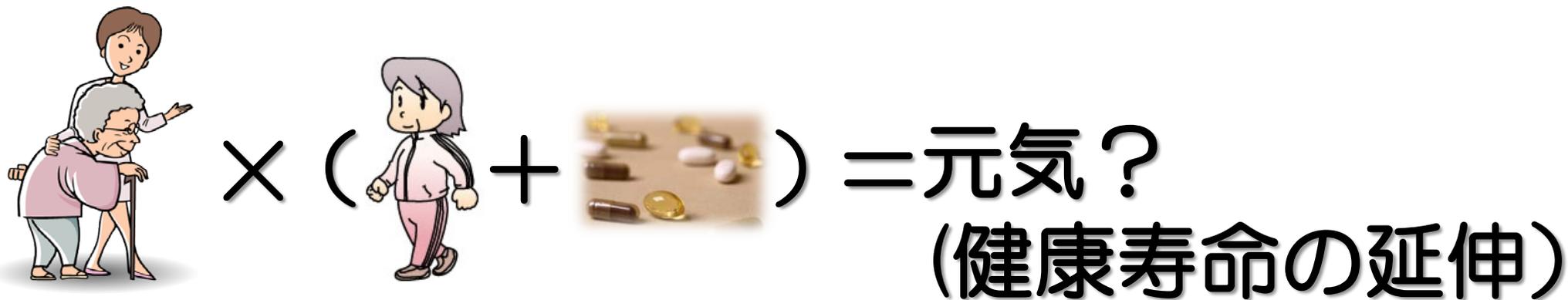
性ホルモンの増大を目指す、サプリメント（栄養補助食品）・運動療法の開発

性ステロイドホルモン合成能力増加 + DHEAの補充



生き活きとした毎日を送るための新たなアプローチ

# 性ホルモンの作用に着目した アンチエイジング素材の開発



# 実用化に向けた課題

- 現在、動物実験にて、ジオスゲニン摂取が性ホルモンを増加させ2型糖尿病の **1) 高血糖、2) 筋萎縮、3) 腹部脂肪蓄積** を改善する事を明らかにしている。しかし、ヒト（糖尿病患者・高齢者）への応用は検討していない

# 企業への期待

- ジオスゲニンサプリメントやジオスゲニン含有の食品等の新規開発
- その他、ジオスゲニン摂取による女性特有の問題の解決のための共同研究

# お問い合わせ先

神戸大学

産官学連携本部 産学連携・知財部門

TEL 078 - 803 - 5945

FAX 078 - 803 - 5389

e-mail [hicd-ccrd3@office.kobe-u.ac.jp](mailto:hicd-ccrd3@office.kobe-u.ac.jp)