

長期間の無糖質食摂取がラットの糖代謝能に及ぼす影響

スポーツ科学研究科 身体運動科学領域

5011A049-4 谷口 祐一

研究指導員：樋口 満

2型糖尿病患者の増加が世界的な社会問題となっており (Wild S, 2004)、この2型糖尿病の発症には、肥満による内臓脂肪の過剰蓄積が関与していると考えられている (Kissebah AH, 1991)。近年、この内臓脂肪量を減少させる新たな食事療法として、強い体脂肪合成作用を持つインスリンの分泌を促す糖質の摂取量を極力減らす、糖質制限食が注目を集めている。

一方、先行研究において、インスリン分泌能を低下させるストレプトゾトシン (Streptozotocin, STZ) を投与したラットでは、血糖を細胞内へと取り込む際に重要な役割を果たしている糖輸送体 GLUT-4が、骨格筋および脂肪組織において減少することが報告されている (Kawanaka K, 1996 および Begum N, 1992)。これらの結果は、厳しい糖質制限を行い、長期間にわたってインスリン分泌が少ない状態が続くことは、内臓脂肪を減少させるものの、骨格筋および脂肪組織の GLUT-4 の発現量の低下などを介して、全身の糖代謝能に悪影響を及ぼす可能性があると考えられる。

そこで本研究は、厳しい糖質制限が全身の糖代謝能に及ぼす影響を明らかにすることを目的に、糖質を最大限に制限した無糖質食を長期的摂取させたラットにおける耐糖能を評価することとした。さらに無糖質食を長期間摂取したラットの骨格筋および脂肪組織などにおける糖代謝関連分子群の発現量を分析することで、その効果のメカニズムを明らかにすることを目的とした。

研究課題1では、自由摂取条件下においてSD系雄ラットを、普通食 (Con群：タンパク質エネルギー比率19.2%、脂質エネルギー比率21.6%、炭水化物エネルギー比率59.2%) もしくは高タンパク質・無糖質食 (HPCF群：タンパク質エネルギー

比率76.7%、脂質エネルギー比率21.6%、糖質エネルギー比率1.7%) のいずれかの食餌で6週間飼育した後、経口糖負荷試験 (OGTT) を行った。また、OGTTより3日後に解剖を実施し、ヒラメ筋および副辜丸脂肪量の GLUT-4 発現量および小腸での糖吸収で重要な役割を果たしている糖輸送体 GLUT-2 の空腸における発現量を解析した。

その結果、自由摂食条件において、OGTT時における血漿グルコースおよびインスリン濃度と、それらの値から算出された曲線下面積は、Con群と比較してHPCF群において有意に低い値を示し、無糖質食の摂取によって耐糖能が改善することが明らかとなった (Fig 1)。

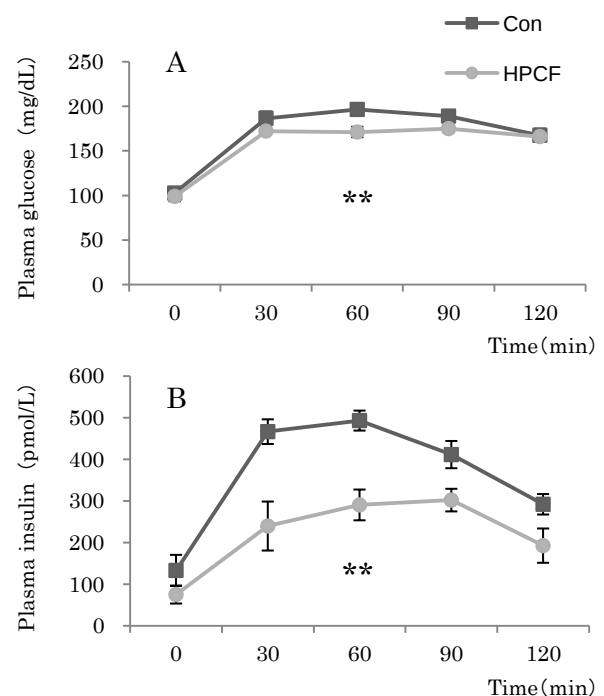


Fig.1. Plasma glucose (A) and insulin (B) responses after oral glucose administration (2 g/kg of body weight) in rats fed ad libitum with Con or HPCF diet for 6 wk. ** indicates significant difference from the values obtained in control group at levels of $p < 0.01$.

また、骨格筋のGLUT-4含量は両群において有意な差が認められなかったものの、HPCF群において1)腹腔内脂肪が有意に低い値を示す($p<0.01$)こと、2)副睾丸脂肪のGLUT-4含量が高値を示す($p<0.05$)こと、3)空腸のGLUT-2含量が低い値を示す($p<0.05$)ことが明らかとなり、これらの要因により耐糖能が改善した可能性が示唆された。

しかしながら、自由摂食条件では、Con群と比較してHPCF群において摂餌量が有意に低い値を示した($p<0.05$)。従って、HPCF群において認められた糖代謝関連分子の発現量の変化や高い耐糖能は、食餌組成による影響ではなく、摂餌量の低下によるものである可能性が考えられる。この影響を除くために、研究課題2では、ペアフィーディング法を用いて、両群の摂餌量を同等とした条件における糖代謝能への影響を検討した。

その結果、自由摂食条件とは異なり、OGTT 時における血漿グルコースおよびインスリン濃度と、それぞれの曲線下面積は、両群の間に有意な差が認められなかった (Fig 2)。この結果から、自由摂食条件において認められた HPCF 群における高い耐糖能は、食餌組成によるものではなく、摂餌量の差に起因する可能性が示唆された。ペアフィーディング条件下においても、腹腔内脂肪重量は Con 群と比較して HPCF 群において有意に低い値を示した ($p<0.05$) が、腹腔内脂肪量の低下率が自由摂食条件の場合と比較して少なかったために、耐糖能に対する影響が小さくなった可能性が考えられる。また、副睾丸脂肪の GLUT-4 含量についても、自由摂食条件と同様に HPCF 群において有意に高い値が認められた ($p<0.05$) が、上述したように腹腔内脂肪重量が Con 群と比較して少ないことから、脂肪組織全体としての糖取り込み能力に両群間で差が生じなかったという可能性が考えられる。また、空腸の GLUT-2 含量に関しても、自由摂食条件と同様に、Con 群と比べて HPCF 群において有意に低い値を示した ($p<0.05$) が、糖

代謝に及ぼす影響を少なかったものと考えられる。本研究では分析を行っていないものの、腸管に発現するもう一つの糖輸送体である SGLT-1 が HPCF 群において代償的に増加し、糖吸収を担っていたという可能性も考えられる。

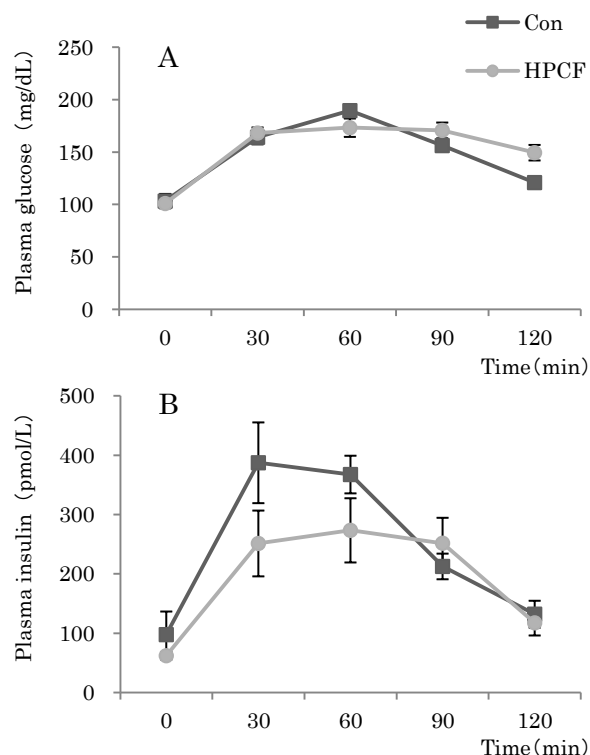


Fig 2. Plasma glucose (A) and insulin (B) responses after oral glucose administration (2 g/kg of body weight) in rats pair-fed either Con or HPCF diet for 6 wk

以上、本課題で得られた主な知見をまとめると、ラットに対し、糖質を最大限に制限した無糖質食を長期間摂取させた場合、1) 腹腔内脂肪量が有意に低い値を示すこと、さらに2) 脂肪組織の GLUT-4 の増加および腸管の GLUT-2 の減少が生じるものの、3) 全身の糖代謝機能には大きな影響が認められないことが明らかとなった。一方、無糖質食群では、肝臓および腎臓の肥大が認められたことから、今後の研究においては実際に無糖質食を実施する際の安全性に関する詳細な検討が必要であると考えられる。