

耐糖能に及ぼす精製大豆たん白質の影響

INFLUENCE OF SOY PROTEIN ISOLATE IN GLUCOSE
TOLERANCE IN MAN

南部征喜・松下正幸・洪秀樹・藤井繁樹・西大條靖子・都島基夫
成川輝明*・古沢通生*・中野忠男

Seiki NAMBU, Masayuki MATSUSHITA, Hideki KOH, Shigeki FUJII,
Yasuko NISHIOHEDA, Motoo TSUSHIMA, Teruaki NARIKAWA*, Michio FURUSAWA*
and Tadao NAKANO*

Division of Atherosclerosis and Metabolism, Department of Internal Medicine (*Division
of Nutritional Education), National Cardiovascular Center, Osaka, 565.

ABSTRACT

Seven male and one female hospitalized subjects (mean age 58 years, range 49-71 years), six with non-insulin dependent diabetes mellitus and two with normoglycose tolerance, were standardized on a diet (1000 kcal/day) for 5 weeks preceding the soy protein isolate diet (SP diet). Then all subjects were given an isocaloric SP diet containing 23 g of soy protein isolate (37% of total protein content) for one week. Seventy-five g oral glucose tolerance test (OGTT) and arginine infusion test were carried out before and after the SP diet treatment. Three hundreds ml of 10% L-arginine were infused at a constant rate over 30 minutes. Before, during and 60 minutes after infusion, blood samples were drawn for determination of glucagon and C-peptide reaction (CPR). The results obtained were as follows: 1) Σ Glucose during 180 minute OGTT was significantly increased by 10% after the SP diet ($p < 0.05$). However, response of insulin (IRI) and CPR to glucose load, and Σ IRI/ Σ glucose ratio in OGTT were not significantly different before and after the SP diet. 2) Σ Glucagon/ Σ C-peptide ratios both during arginine infusion and thereafter on the SP diet were significantly raised as compared with pre-diet ($p < 0.01$). However, Σ glucagon was not modified by the SP diet treatment. 3) Basal plasma glucagon levels were significantly decreased in the SP diet ($p < 0.05$). These results suggest that impaired glucose tolerance by SP diet might be derived from the unbalance of α -cell and β -cell functions in islets stimulated by arginine.

食事療法でコントロールされた糖尿病 (NIDDM) 患者に対して、摂取たん白質量の40%程度の精製大豆たん白質 (SP) を短期間投与した場合に耐糖能への影響がみられる可能性を報告したが、特徴的な本邦の食習慣のなかで大豆たん白質はたん白源として重要な位置であるだけに臨床的に大豆たん白の耐糖能への影響を

確認する必要がある。

今回は、体重、血糖値、インスリン値および insulinogenic index など耐糖能に関連した指標を低エネルギー摂取下で比較的安定させた時期に精製大豆たん白加食を短期間投与し、耐糖能に及ぼす影響を検討すると共に arginine に対するグルカゴンの反応性について

て検討し若干の結果を得た。

対象および方法

食事療法を目的に当センター代謝病棟に入院した NIDDM (インスリン非依存性糖尿病) 6 例, 正常耐糖能 2 例を対象とした。今回の対象の年齢は 58 (49~71) 歳, 比体重 1.12 (0.86~1.58), 空腹時血糖 (FPS) 値 178 (99~277) mg/100ml, 空腹時インスリン (FIRI) 値 9.3 (3.8~19.1) μ U/ml, insulinogenic index (II) 値 0.23 (0.01~1.26) であった。

入院時の諸検査終了後, すべての対象は 1 日 1000kcal (たん白質 62g, 糖質 137g) のエネルギー制限食療法を平均 5.1 ± 2.5 週間施行し, 体重, FPS および FIRI を比較的安定させたあと精製大豆たん白質加食 (SPdiet) を 1 週間与えた。

SP diet は, 配膳前の食事の中の動物性たん白質のみ半量とし, ほぼ等量のカマボコ状にした精製大豆たん白質 (フジプロ R) を加えたものである。したがって, 計算上 SP diet に含まれる SP の割合は総たん白質量のほぼ 37% (23g) である (Fig.1)。

入院時の一般食期間中, 1000kcal/日の制限食期間中で SP diet 前および 1 週間後に 75g 経口糖負荷試験 (OGTT) を行い, 前, 糖負荷 30 分, 60 分, 90 分, 120 分, 180 分後の静脈血中の血糖 (酵素法), IRI (immuno-reactive insulin), C-ペプチド (CPR) を測定した。OGTT におけるすべての値の和をそれぞれ Σ glucose, Σ IRI, Σ CPR, また, 血糖および IRI の前値と 30 分値との差の比を II 値として算出した。

一方, SP diet 前および 1 週間後に 300ml の 10% arginine 溶液を 30 分間経静脈的に投与し, 前, 15 分, 20 分, 30 分, 60 分, 90 分の静脈血中のグルカゴン (IRG) と CPR を測定した。arginine 負荷に対する IRG, CPR

Subject $n=8$ (male 7, female 1)
mean age : 58 (49~71) yrs
relative body weight : 1.12 (0.86~1.58)

← 5.1 $\pm$ 2.5 weeks → ← 1 week →

1,000 kcal/day	1000 kcal/day containing 30 g of SP
----------------	--

B. Wt	61.5 $\pm$ 12.8	55.6 $\pm$ 10.3	55.6 $\pm$ 10.1
FPS	178 (99~277)	105 (82~141)	107 (80~141)
F. Insulin	9.3 (3.8~19.1)	5.0 (0.9~11.2)	5.1 (1.7~9.6)
I. I.	0.23 (0.01~1.26)	0.34 (0.01~1.36)	0.39 (0.06~1.55)

SP: soy protein, B. Wt: body weight (kg)
FPS: fasting plasma sugar (mg/100 ml)
F. Insulin: fasting serum immunoreactive insulin (μ U/ml)
I. I.: insulinogenic index

Fig 1

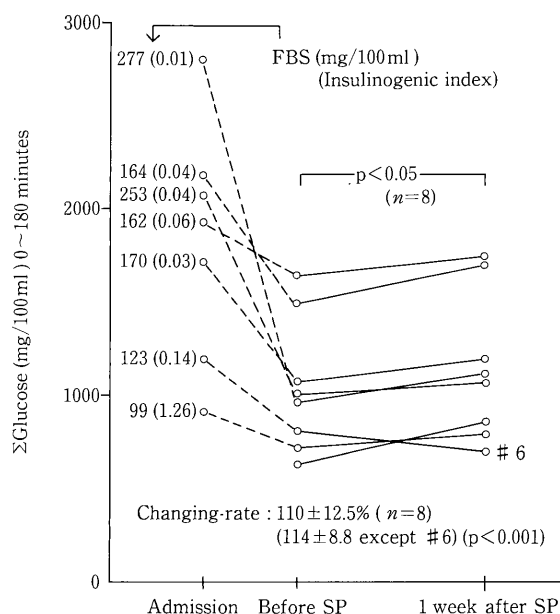
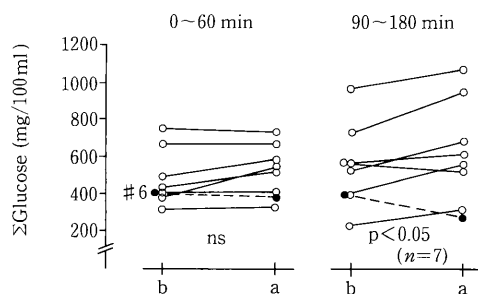


Fig. 2 Influence of soy protein (SP) upon Σ glucose during 75g oral glucose tolerance test

の反応性の評価は, 前値から各時間のそれぞれの値を差し引いた値の和を $\Sigma \Delta$ IRG および $\Sigma \Delta$ CPR として用いた。

結 果

入院後の治療食による平均 5.9kg の体重減少にともない FPS は 105 (82~141) mg/100ml, FIRI 5.0 (0.9~11.2) μ U/ml, I I 0.34 (0.01~1.36) お



$n=7$	Before SP	After SP
Max. insulin (μ U/ml)	51.3 $\pm$ 21.3	50.1 $\pm$ 24.2
Σ Insulin (μ U/ml)	158 $\pm$ 59	168 $\pm$ 65
Σ C-Peptide (μ g/ml)	31.9 $\pm$ 6.8	32.4 $\pm$ 4.6
Σ Insulin/glucose	0.11 $\pm$ 0.6	0.10 $\pm$ 0.4

Fig. 3 Influence of soy protein (SP) upon Σ glucose in 75g oral glucose tolerance

よび Σ glucose 1074 mg/100ml にまで著明に改善した。この時点で SP diet を開始、1 週間後には、体重、FPS、FIRI は不変であった。Fig. 2 に Σ glucose の変化を示してあるが、2 例の正常耐糖能患者を含む 8 例中 1 例を除いてすべて SP diet 後に Σ glucose の増加がみられた ($P < 0.05$)。この 1 例を除く 7 例の上昇率は 14 % であった ($P < 0.001$)。糖負荷後の血糖値を 0 ~ 60 分および 90 ~ 180 分に分けて SP diet の影響をみると、 Σ glucose の上昇が糖負荷後の後半の血糖値の上昇に基づくことが確認された。 Σ glucose が SP diet 後に上昇した 7 例について、インスリンの変化をみると、いずれの指標も有意の変化はみられなかった (Fig. 3 下段)。

Arginine test における IRG および CPR に及ぼす SP diet の影響について Fig. 4~6 に示すが、統計学的有意差は、SP diet 後に耐糖能低下がみられた 1 例 (#6) を除いて検討した。空腹時 IRG は予想に反してむしろ SP diet 投与後に減少を示した。その前値は 105 ± 42 pg/ml であり SP diet 1 週後に 82 ± 49 pg/ml となった ($P < 0.05$)。一方、arginine 負荷後の IRG の最大上昇値は一

定した変化は認められなかった。Fig. 5 には、同試験における CPR の変化を示すが、空腹時 CPR 値は、 $1.6 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ から SP diet 1 週間後には、 $1.4 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ と変化なかったが、arginine 負荷後の CPR の最大上昇値は 3.6 ± 1.1 から $3.1 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$ と有意の低下 ($P < 0.05$) がみられた。

さらに arginine test のこれらの指標を詳しく検討すると (Fig. 6)、 $\Sigma \Delta$ IRG は上昇傾向にあるが有意差はなく、むしろ $\Sigma \Delta$ CPR が 1 例を除いて減少し、その値は 7.6 ± 2.6 から $6.5 \pm 2.3 \mu\text{g/ml}$ と有意の減少であった ($P < 0.05$)。しかし、耐糖能低下がむしろ改善した 1 例 (#6) においても、SP diet 後に $\Sigma \Delta$ CPR の減少があることから、この変化は SP diet 後の耐糖能低下に直接的な関係がないと考えられる。しかし、arginine infusion test における Δ IRG を Δ CPR との比でもって比較してみると、Fig. 6 の右のカラムに示すごとく、#6 を除く全症例のこの比は、SP diet 1 週間後に上昇することが確認された ($p < 0.01$)。なお、* で示される症例は、 $\Sigma \Delta$ IRG が著しく減少した症例である。また ** は

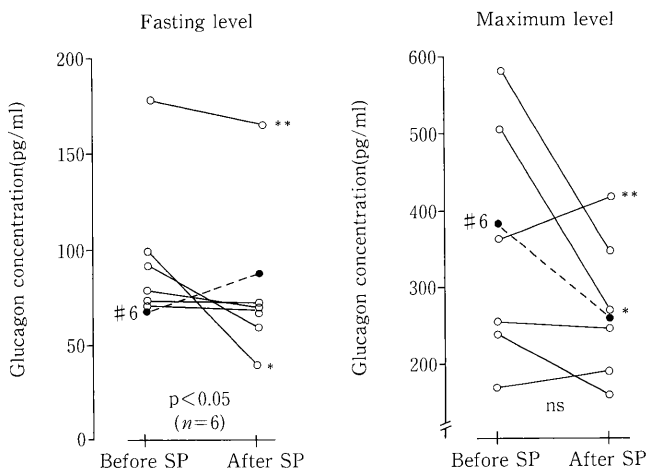


Fig. 4 Effect of soy protein (SP) on plasma glucagon (300 ml of 10% arginine infusion for 30 minutes)

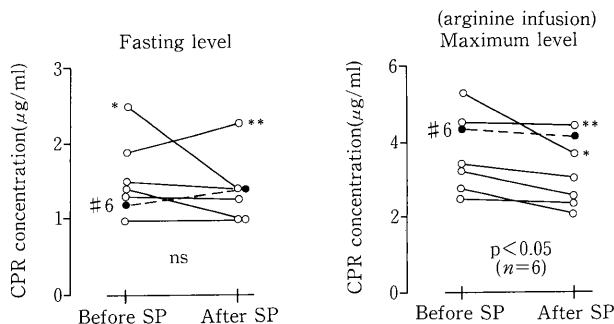


Fig. 5 Effect of soy protein (SP) on plasma C-peptide

FIRG が他の症例に比べてかなり高値を示していた症例である。

考 察

摂取エネルギーを制限した状態において摂取総たん白質量の37% (23 g) を精製大豆たん白質が占める食事を1週間与えると、明らかに耐糖能が低下することを示した。このことを糖負荷後の血糖値の和として評価した場合、SP diet は血糖値を10%増加させる。さらに、糖負荷90分以降の Σ glucose が有意に増加したことは、短期間の SP diet が耐糖能低下作用を有する根拠となる。しかもこの影響は、入院時の空腹時血糖値および insulinogenic index (インスリンの初期分泌能) によって診断された明らかなインスリン非依存性糖尿病のみならず非糖尿病患者においても、摂取エネルギー制限によって比較的耐糖能が安定した時期に与えた SP diet は耐糖能の低下を招く。ただ、今回の対象8例中1例のみ Σ glucose で示される耐糖能は SP diet によって改善したが、他の症例が64歳以下 (平均58歳) に対してこの症例の年齢が71歳であることと、SP diet の期間に体重が1 kg 減少したことが他の症例と異なった変化を示す要因となっている可能性が考えられる。

糖尿病の基本的病態はインスリンの作用不足である。生体のインスリン分泌の基本的調節は、ブドウ糖による刺激であることはよく知られている。SP diet 後に耐糖能が低下した7例について、糖負荷後のインスリン動態を検討したが、平均的にみれば SP diet がインスリンに与える影響を示唆できる結果は得られなかった。

一方、高血糖を来す要因としてグルカゴンがある。グルカゴンは肝グリコーゲンを分解して血糖を上昇させる作用があり、したがって、低血糖状態における血糖の維持に重要な役割を果たしている。インスリンと拮抗的に働くグルカゴンの糖尿病発症における役割はインスリンほど確かなものではない。膵A細胞からのグルカゴン分泌は、内分泌因子(ガストリンなど)、神経性因子(ストレス時)などのほか、特定のアミノ酸、特に arginine によって分泌されてくる。臨床面では arginine infusion test としてグルカゴン分泌能検査に応用されている。

SP-diet が降コレステロール作用を有することは多くの報告にみられるとおりであるが、その一つの機序として SP diet によってグルカゴンの基礎値がインスリンに比して増加するとの考えがある²⁾。また、実際に SP diet において、arginine infusion 後のグルカゴンの分泌が亢進することも示されている³⁾。

今回、arginine infusion test を用いて SP diet による耐糖能低下の背景にグルカゴン分泌亢進が存在するか否かについて検討した。basal のグルカゴンは、SP diet 後にむしろ減少することが明らかとなった。しかし、arginine infusion 後のグルカゴンの最大増加値は一定の変化を示さなかった。今回の SP diet の lysine/arginine 比が0.99であり、control 食の1.16に対してごく軽度の arginine 増量であったことが他の報告にみられるグルカゴンの増加を得られなかった理由かもしれない。一方、arginine infusion 後の C-peptide 活性は有意の減少を示したが、SP diet 後のその減少は、3.6

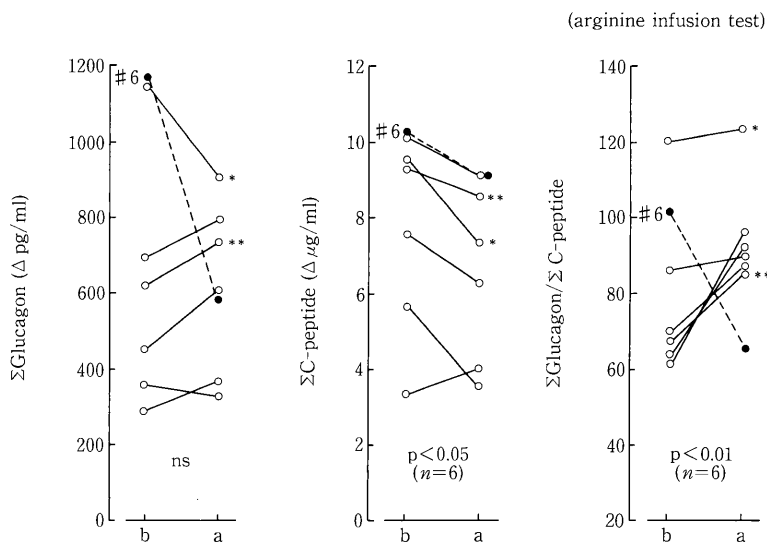


Fig. 6 Effects of soy protein on plasma glucagon and C-peptide levels

から $3.1\mu\text{g/ml}$ の変化であり、このことがSP diet のもつ耐糖能低下作用を説明しうる根拠となりうるか否かは明らかでない。そこで arginine 負荷後に遊出するグルカゴンとCPRを前値との差をもって表すと、耐糖能低下がむしろ改善した1例において $\Sigma \Delta \text{ glucagon}$ の減少がみられるのに反して、他の症例は、この値が上昇傾向にあった。しかし、 $\Sigma \Delta \text{ CPR}$ は、有意の減少を示したが、除外例と同じ変化であったことから、SP diet に特異的な変化とは現段階では考えがたい。しかし、これらの値を相対的にみると($\Sigma \Delta \text{ glucagon}/\Sigma \Delta \text{ CPR}$)、耐糖能が低下した6例全例でこの比が増加し、耐糖能が改善した1例はこれと逆の反応を示す結果を得た。したがって、SP diet による耐糖能低下には、arginine によって遊出されるグルカゴンとインスリンとのunbalanceが大きな要因となっていることを示唆しえた。

結 語

きわめて短期間のSP diet は、摂取エネルギーを制限した食事療法によって改善した耐糖能低下を10%増悪させる2例の非糖尿病例においても同じ結果であった。

その機序を検討するために、SP diet 後に耐糖能が低下した症例のみについて arginine infusion test におけるグルカゴン、C-ペプチドの変化をみた結果、 $\Sigma \Delta \text{ グルカゴン}/\Sigma \Delta \text{ C-ペプチド}$ 比がSP diet 後に有意の

増加を示し、耐糖能がむしろ増加した1例ではこの比が減少することから、SP diet の耐糖能低下作用は、arginine による膵刺激によって遊出するグルカゴンとC-ペプチド(インスリン)のバランスに影響を与える可能を示唆できた。

しかし、空腹時あるいは糖負荷に対する応性においては、SP diet の影響はみられなかった。ただ、空腹時のグルカゴン値(基礎値)がSP diet によって減少する結果を得たことは、長期間のSP diet による検討が必要であることを示唆しているものといえる。

文 献

- 1) 南部征喜, 井上昌子, 都島基夫, 西大條靖子, 村上啓治, 洪秀樹, 笠間敏雄(1982): 循環器病に対する精製大豆たん白質の影響. 大豆たん白質栄養研究会会誌, **3**, 85~89.
- 2) Sugano, M., Ishiwaki, N. and Nakashima, K. (1984): Dietary protein-dependent modification of serum cholesterol level in rats, significance of the arginine/lysine ratio: *Ann. Nutr. Metab.*, **28**, 192-199.
- 3) Nosedá, G. and Fragiácomó, C. (1980): Effects of soybean protein diet on serum lipids, plasma glucagon, and insulin, in "Diet and Drug in Atherosclerosis", ed. by Nosedá, G., Lewis, B. and Paoletti, R., Raven Press, NY, pp 61-65.