

大豆たん白質のラット下肢筋インスリン感受性に及ぼす影響

THE EFFECT OF SOYBEAN PROTEIN ON INSULIN SENSITIVITY— THE FIRST REPORT

成宮 学・石井賢治・池田義雄（東京慈恵会医科大学第三内科）

Manabu NARIMIYA, Kenji ISHII and Yoshio IKEDA

The 3rd Department of Internal Medicine, The Jikei University School
of Medicine, Tokyo 105

ABSTRACT

Glucose utilization was estimated in perfused rat hindlimb preparations with oral SPI stimulation alone or combined with insulin in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. Studies were performed on 2-mo-old male Wistar rats. The perfusion medium consisted of a mixture of rat red blood cells and Krebs-Ringer bicarbonate buffer containing 0.1% bovine serum albumin and 4.5% dextran. The perfusion solution was equilibrated with 95% oxygen and 5% CO₂. The flow rate of the perfusate was adjusted to 5 ml/min. The initial glucose concentration of the perfusate was 14 mM and various concentration of insulin was added into the perfusate. Rats were orally administered 1 g/kg SPI beforehand. Diabetes was induced by the intravenous injection of 40 mg/kg of streptozotocin diluted in 0.01 M citrate buffer (pH 4.5). Blood was obtained from the tail vein and analyzed for glucose and insulin. As for the glucose clearance by hindlimb skeletal muscle at different levels of insulin in perfusate, insulin increased glucose clearance in hindlimbs continuously until submaximal level of insulin (125 μ U/ml). SPI significantly increased glucose clearance in the absence of added insulin. Insulin-stimulated glucose clearance did not show any change with SPI in respective insulin concentration. In streptozotocin-induced diabetic rats, SPI did not increase glucose clearance in the absence of added insulin any more. *Nutr. Sci. Soy Protein, Jpn.* 9, 114-117, 1988.

食品機能には栄養機能，感覚機能に加えて三次機能として生体調節機能が注目され，昨今，‘機能的食品’という用語が用いられるようになってきた。栄養素の末梢組織の糖代謝及びインスリン感受性に対する影響に関しては，糖質と脂質についてはいくつかの報告があり，我々も砂糖¹⁾とエタノール²⁾の影響についてすでに報告した。しかしたん白質の効果についての報告はほとんど知られていない。今回，我々はラット下肢灌流実験法を用いて，大豆たん白質の下肢筋糖代謝およびインスリン感受性に対する急性効果について検討した。

実験方法

実験には体重 250 g 前後の雄性 Wistar 系ラットを用いた。ラットは実験開始 3 時間前より絶食させた後，実験に用いた。まず体重 1 kg あたり 1 g の SPI を胃ゾンデを用いて経口投与し，投与後 1 時間目に体重 1 kg あたり 1 ml のネンブタールを腹腔内に注射して以後の実験を行なった。まず SPI の血糖及び血漿インスリン濃度に対する影響をみるためにラット尾静脈より採血し血糖および血漿インスリン濃度を測定した。

さらに，下肢灌流実験を行ない骨格筋のブドウ糖利

用およびインスリン感受性に対する SPI の効果を調べた。下肢灌流実験は Mondon らの方法³⁾に準じて行った。4.5% デキストラン、0.1% ウシ血清アルブミンを含む Krebs-Ringer 重炭酸緩衝液とラット赤血球の混合液を灌流液として用いた。下肢骨格筋の糖利用をみる目的で、実験開始時の灌流液中のブドウ糖濃度が 250 mg/100 ml 前後となるようにブドウ糖を加え、各種濃度のインスリンも同時に添加した。灌流液は95% O₂ と 5% CO₂ で飽和し37℃に保ち、5 ml/min の速度で1時間灌流し、下肢筋のブドウ糖クリアランスを算出した。下肢筋の体重あたりの割合は18%前後であるという成績が得られたので、単位筋重量あたりのブドウ糖クリアランス (K) を下記の式により算出した。 $K(\mu\text{l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g muscle}^{-1})$

$$= \frac{\text{ブドウ糖摂取量} (\text{nmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g muscle}^{-1})}{\text{ブドウ糖濃度} (\text{nmol} \cdot \mu\text{l})}$$

また、体重 250 g 前後のラット下肢の組織組成は脂肪組織12%、骨組織14%、筋肉組織74%であり、下肢灌流時のブドウ糖利用は主に筋肉組織によることが理解できる。

なお、灌流液中の赤血球によるブドウ糖利用は灌流1時間では数%以内であり、ほとんど誤差範囲内であった。

同様の実験を体重 1 kg あたり 40 mg のストレプトゾトシンを尾静脈より注射して糖尿病ラットを作成し、糖尿病状態における SPI の効果についても検討した。

ブドウ糖濃度はヘキソカインース法により、インスリン濃度は二抗体法による放射性免疫化学的方法で測

定した。

以上の実験によって得られた成績の統計的分析は Student t test を用いて行なった。

結 果

SPI 投与により血漿インスリン濃度および血糖値に変化は認められなかった(Figs. 1, 2)。下肢灌流時、ブドウ糖クリアランスは灌流液中のインスリン濃度の上昇に伴って漸時増加の傾向を示した。しかし生理的な最高血中濃度に相当する 125 $\mu\text{U/ml}$ 前後で頭打ちとなり、それ以上インスリン濃度を増加させてもブドウ糖クリアランスの増加はみられなかった。

次に SPI のブドウ糖クリアランスに及ぼす影響について述べる。インスリン非存在下では、対照群と比較して、SPI 投与群では有意の増加を示した (Fig. 3)。また、下肢筋のブドウ糖利用へのインスリン作用に対する SPI の影響についてみると、灌流液中のインスリン濃度が 125 $\mu\text{U/ml}$ では対照群と比較して、SPI 投与群ではブドウ糖クリアランスに差を認めなかった (Fig. 4)。そこでインスリン感受性が変化した可能性を調べるため、62.5 $\mu\text{U/ml}$ の低濃度のインスリン濃度下で同様な実験を行なったが変化はみられなかった (Fig. 5)。さらにインスリン反応性への効果についても検討するため、500 $\mu\text{U/ml}$ の高濃度インスリン濃度下でも同様な実験を行なったが対照群と SPI 投与群間に差を認めなかった (Fig. 6)。

続いてインスリン非存在下でみられた SPI のブドウ糖取り込み促進作用が糖尿病状態下でも認められる

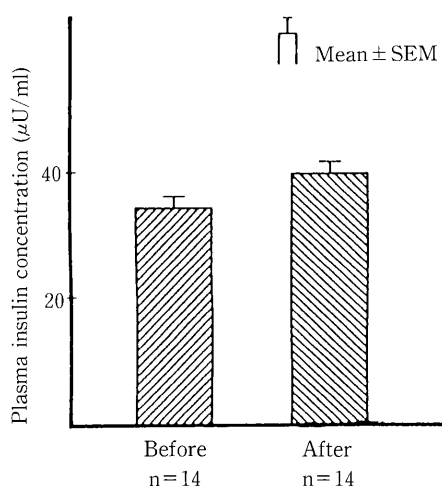


Fig. 1. The effect of SPI on plasma insulin concentrations.

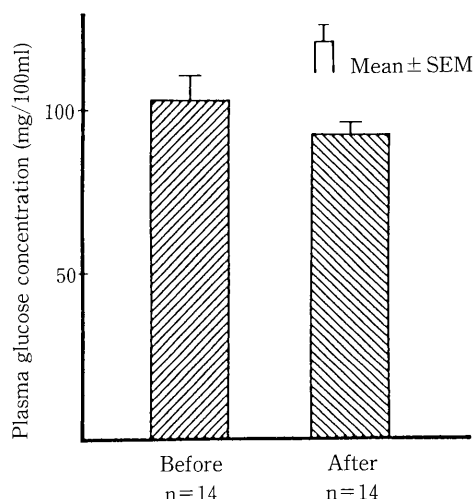


Fig. 2. The effect of SPI on plasma glucose concentrations.

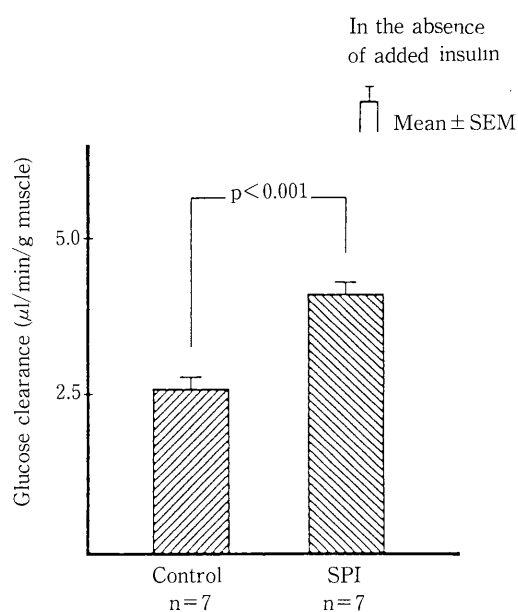


Fig. 3. The effect of SPI on the clearance of glucose by hindlimb skeletal muscle.

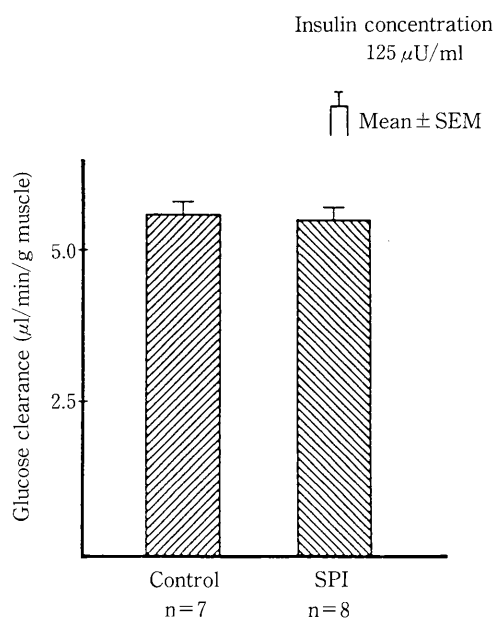


Fig. 4. The effect of SPI on the clearance of glucose by hindlimb skeletal muscle.

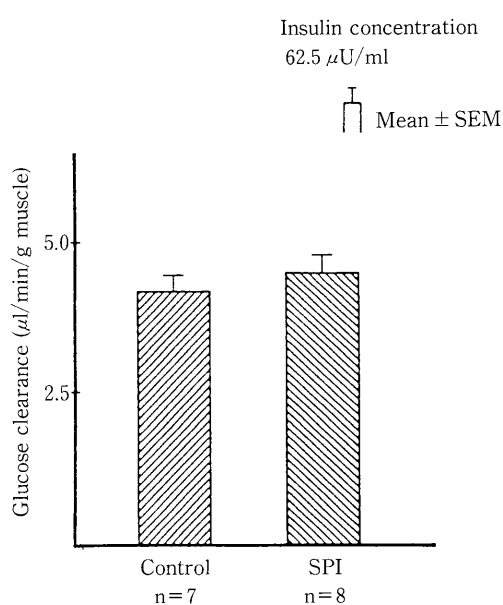


Fig. 5. The effect of SPI on the clearance of glucose by hindlimb skeletal muscle.

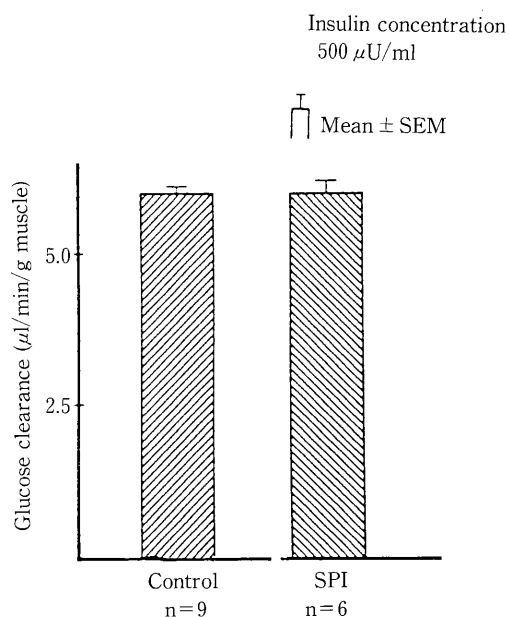


Fig. 6. The effect of SPI on the clearance of glucose by hindlimb skeletal muscle.

かどうかをストレプトゾトシン糖尿病ラットで検討したが、糖尿病状態では、SPI のブドウ糖取り込み促進作用は認められなくなった (Fig. 7)。

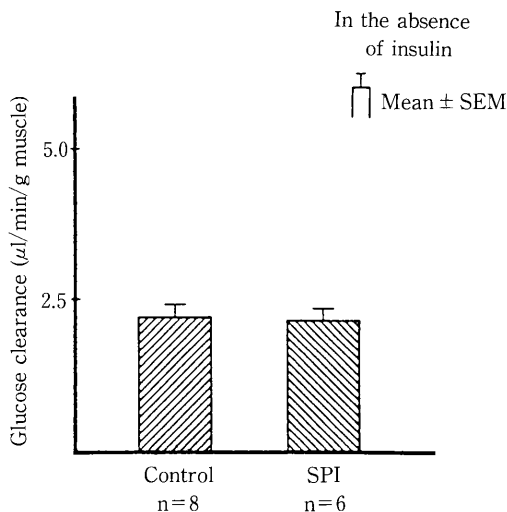


Fig. 7. The effect of SPI on the clearance of glucose by the hindlimb skeletal muscle from streptozotocin-induced diabetic rats.

考 察

SPI 投与によりインスリン非存在下で、正常ラットではブドウ糖クリアランスの促進が認められた。この効果が SPI による直接効果であるとするれば糖尿病状態においても同様な効果が期待できると考え、ストレプトゾトシン糖尿病ラットを用いて検討したが、糖尿病状態ではこの効果はみられなかった。したがって SPI によるブドウ糖クリアランス促進作用には、少く

ともそれ以前にインスリン不足がなく良好な糖代謝状態が必要と考える。今回の我々の成績では SPI 投与により血漿インスリン濃度に変化はみられなかったが、たん白質、アミノ酸投与によりインスリン分泌が促進されることが知られている。下肢灌流実験は SPI 経口投与後 1 時間目に行なっているため、SPI 投与によりインスリン分泌が促進され、その結果、骨格筋組織の糖代謝の律速酵素活性が亢進した可能性も否定できない。インスリン感受性及び反応性に対しては SPI の影響は認められなかった。しかし今回の実験はあくまで急性実験であり、SPI のインスリン作用への影響はむしろ長期投与後の効果に注目したいと考えており、さらに実験を続けていく予定である。

結 語

1) SPI 投与は正常ラットにおいて、インスリン非存在下で下肢骨格筋のブドウ糖クリアランスを促進したが、糖尿病ラットにおいてはこの効果はみられなかった。2) SPI によるインスリン感受性および反応性に対する影響は認められなかった。

文 献

- 1) 成宮学, 池田義雄, G. M. Reaven (1987): 運動および高シヨ糖食の糖尿病代謝に及ぼす影響. *Peptide Hormones in Pancreas*, 7, 159-164.
- 2) 成宮学, 石井賢治, 池田義雄 (1988): エタノールの末梢組織インスリン感受性に及ぼす影響. *Peptide Hormones in Pancreas*, 8, 247-251.
- 3) Narimiya, M., Azhar, S., Dolkas, C. B., Mondon, C. E., Sims, C., Wright, D. W. and Reaven, G. M. (1984): Insulin resistance in older rats. *Am. J. Physiol.*, 246, E397-E404.