

遺伝性肥満（II型糖尿病）ラットのインスリン受容体の発現と活性、 肥満遺伝子の発現に対する大豆たん白質の影響

入谷信子*・杉本智美・福田ひとみ・小宮ますみ

帝塚山学院短期大学

Effects of Dietary Soybean Protein on Insulin Receptor Gene Expression and Activities, and Obese Gene Expression

Nobuko IRITANI, Tomomi SUGIMOTO, Hitomi FUKUDA and Masumi KOMIYA

Tezukayama Gakuin College, Sakai 590-01

ABSTRACT

To investigate the effects of different dietary fatty acids and proteins on insulin receptor gene expression, Wistar fatty rats (genetically obese, non-insulin-dependent diabetes mellitus; NIDDM) and their lean littermates were fed a casein or soybean protein diet containing 9% hydrogenated beef tallow (plus 1% corn oil), 10% corn oil or fish oil for 3 wk. The insulin receptor mRNA concentrations in livers and adipose tissues were higher in rats fed soybean protein/hydrogenated beef tallow than in those fed any other protein/fat combination. In the lean rats, the insulin binding capacity of receptors was higher in the soybean protein group than in the casein group. In the obese rats, however, the insulin binding capacity was not affected by dietary protein or fat type, being lower than in the lean rats. Although the insulin binding capacities to receptors did not always coincide with insulin receptor gene expression, the gene expression relative to tissue weight suggests that dietary soybean protein may help to reduce the insulin resistance of NIDDM, but only in the case of low content of polyunsaturated fatty acids in diet. Polyunsaturated fatty acids appeared to induce the insulin resistance. The mRNA concentrations of obese gene in adipose tissue were higher in the obese rats than in the lean rats regardless of dietary groups. The gene expression tended to be lower in the soybean groups of obese rats. *Rep. Soy Protein Res. Com., Jpn.* **18**, 82-86, 1997.

Key words: soybean protein, polyunsaturated fatty acids, insulin receptor gene expression, obese rat, non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM)

先に、遺伝性肥満ラット（II型糖尿病でインスリン受容体の感受性が低下している）において脂肪酸合成系酵素遺伝子発現が高いのは多価不飽和脂肪酸による

制御が弱いことで、それがインスリン受容体を介している可能性を見出した¹⁾。また、脂肪酸合成系の発現を大豆たん白質が抑制することを見出した²⁾。すなわち、II型糖尿病に食餌たん白質や脂肪酸の種類が影響する可能性がある。先に、これに関する研究結果の一部を

*〒590-01 堺市晴美台4-2-2

報告したが³⁾, 今回, さらに本遺伝性肥満動物における
インスリン受容体遺伝子発現, インスリン感受性およ
び肥満遺伝子の発現に対する食餌の影響をしらべた。

実験方法

6週齢の雌 Wistar fatty rat の肥満型とその lean
を3種類の油と2種類のたん白質の合計6種類の食餌

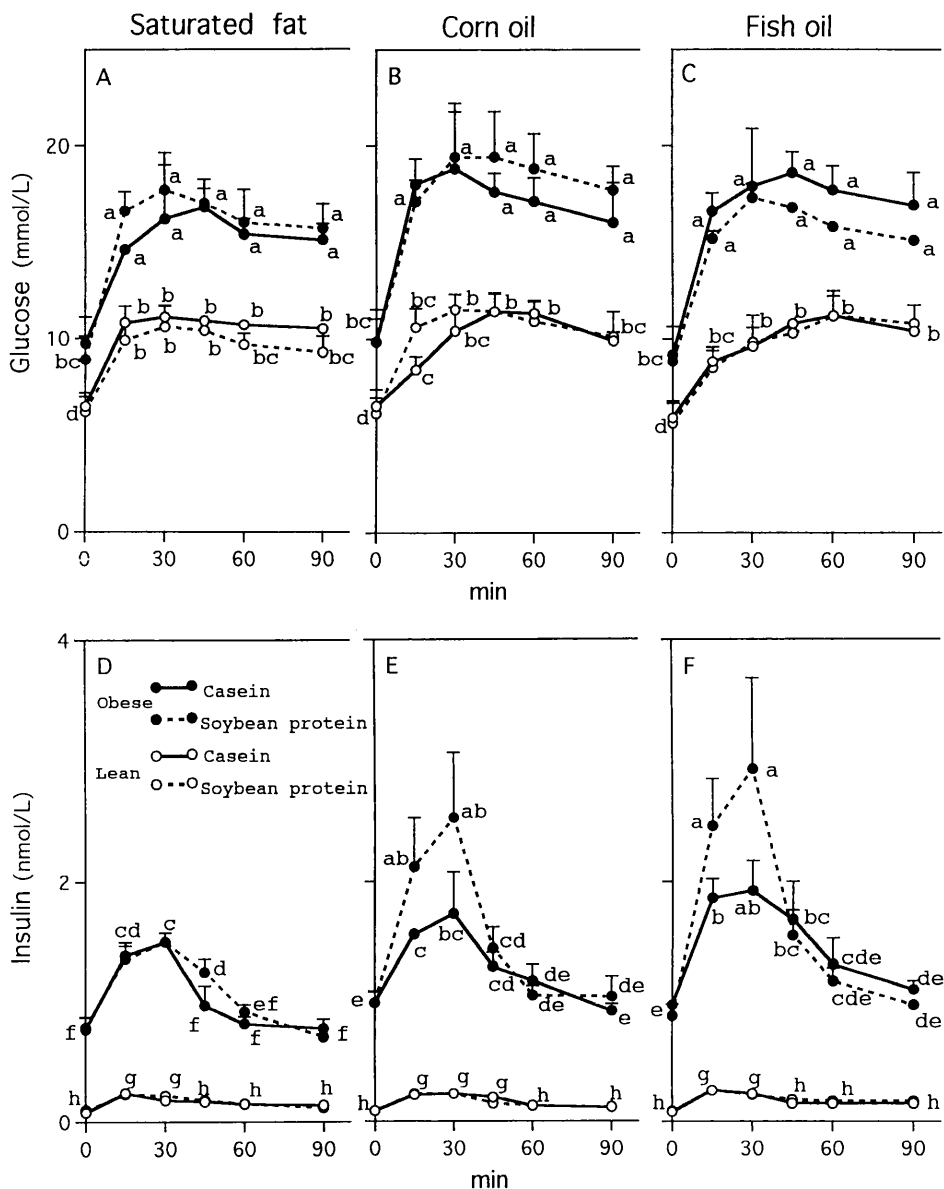


Fig. 1. Effects of dietary protein and fat types on plasma glucose and insulin concentrations of obese and lean rats in glucose tolerance test. In the oral glucose tolerance test, rats received a 400 g/L glucose solution (3 g/kg) after being deprived of food for 20 h. A, B and C show the plasma glucose concentrations, and D, E and F show the insulin concentrations in rats fed saturated fat, corn oil and fish oil, respectively. Means with different superscript letters are significantly different in the glucose concentrations (A, B, C) and in the insulin concentrations (D, E, F). Mean \pm SD (n=5-9).

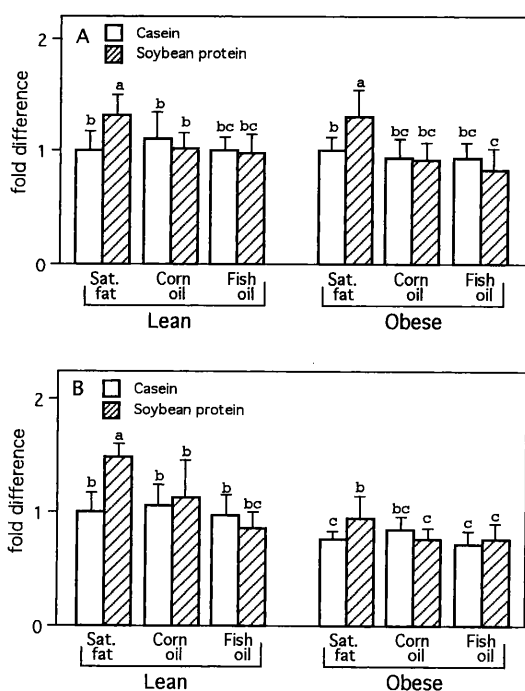


Fig. 2. Effects of dietary protein and fat types on insulin receptor mRNA concentrations in livers (Panel A) and adipose tissue (Panel B) of obese and lean rats. The mRNA concentrations were normalized to those in lean rats fed the casein/saturated fat diet. Means with different superscript letters are significantly different. Mean \pm SD (n=9).

群に分けた。すなわち、9%牛硬化油+1%コーン油、多価不飽和脂肪酸の多いコーン油 (48.2% 18:2, n-6) か魚油 (30.1% 20:5, n-3) を10%含むカゼインまたは大豆たん白質の合成食で飼育した。3週間後に、屠殺して肝臓または脂肪組織のインスリン受容体 mRNA 量、インスリンの受容体に対する binding capacity, 肥満遺伝子 mRNA 量などを測定した。屠殺時, lean と肥満動物の平均体重はそれぞれ166 \pm 6.9 g と275 \pm 11.6 g であった。また、実験食投与開始から10日後、一夜絶食したのち、ラットに3g/kgのグルコースを経口投与し、耐糖能試験を行った。採血は15, 30, 60, 90分後に行った。

結果と考察

耐糖能試験

耐糖能試験の結果を Fig. 1 に示した。血糖とインスリン値は、肥満動物では lean より著明に上昇した。lean では食餌たん白質や脂肪酸による影響は見られなかった。一方、肥満動物のインスリン値は硬化油<コーン油<魚油の順に高かったが、多価不飽和脂肪酸の多いコーン油、魚油群ではカゼイン食より大豆たん白質食で高かった。特に、魚油/大豆たん白質食で高かった。大豆たん白質食で多価不飽和脂肪酸の摂取によりインスリン分泌が大きく上昇したが、血糖値がそれほど上昇しなかったので多価不飽和脂肪酸/大豆たん白質によりインスリン感受性が低下し、その代償としてインスリン値が上昇したと考えられる。なお、耐糖能試験の結果は前報⁹⁾で示したが、今回はグルコース投与後15分でも測定した結果を示した。

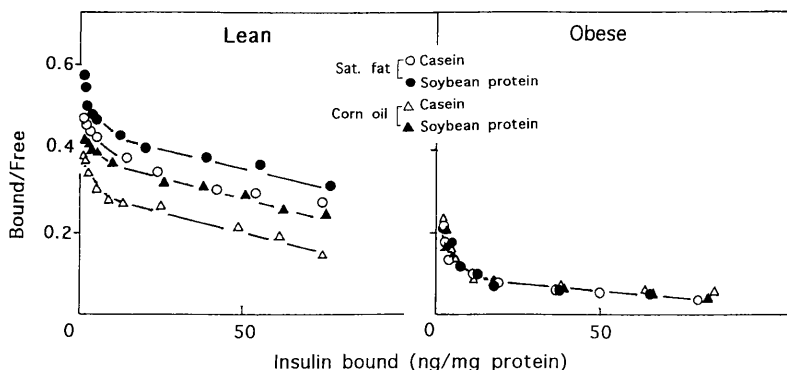


Fig. 3. Effects of dietary protein and fat types on insulin binding to partially purified insulin receptors from livers of obese and lean rats. The experiments were performed using 4-7 rats per group and the Scatchard plots were calculated from the insulin binding data. A typical Scatchard plot for the insulin binding is shown.

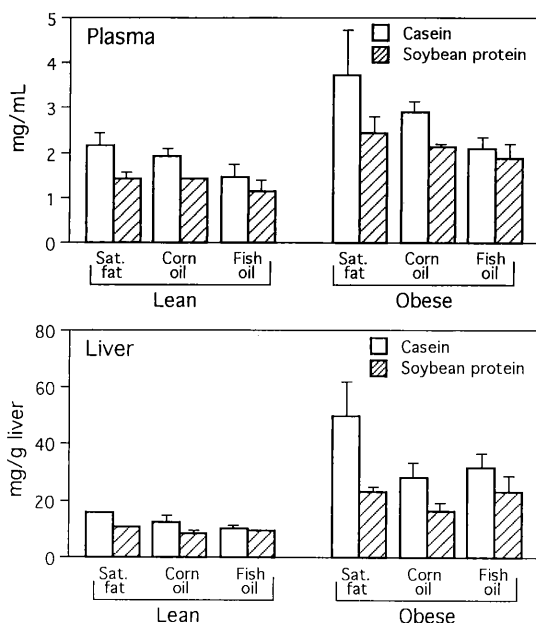


Fig. 4. Effects of dietary protein and fat types on plasma and liver triglyceride concentrations of obese and lean rats. Mean \pm SD (n=5-6).

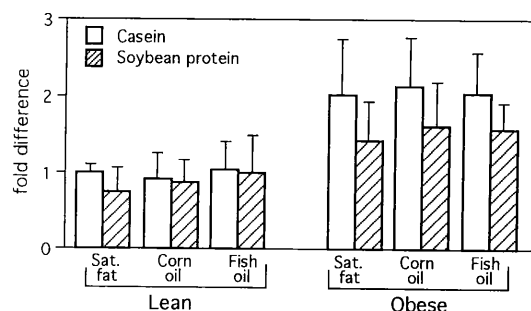


Fig. 5. Effects of dietary protein and fat types on obese gene mRNA concentrations in adipose tissues of obese and lean rats. Mean \pm SD (n=8-13).

インスリン受容体 mRNA 量

肝臓、脂肪組織のインスリン受容体 mRNA 量は、硬化油摂取群では、肥満動物、lean を問わず大豆たん白質の摂取によりカゼイン食に比べて有意に上昇した (Fig. 2)。しかし、その上昇は多価不飽和油のコーン油や魚油の摂取により抑制された。肥満動物では多価不飽和油/大豆たん白質の摂取でインスリン分泌が高くなるのでインスリンによる down regulation によるのであろう。脂肪組織ではインスリン受容体の発現が肥満動物で全般に低く、本肥満動物が non-insulin-dependent diabetes mellitus であるのはインスリン受容体 mRNA の発現の低下が一因であるように思われる。

インスリン受容体活性

肝臓におけるインスリンの受容体に対する binding capacity は、lean では硬化油群に比べてコーン油群で低く、またいずれの群でも大豆たん白質食によりカゼイン食に比べて上昇した (Fig. 3)。一方、肥満動物では lean より全般にかなり低く、脂肪酸やたん白質の種類による影響を受けなかった。すなわち、インスリン受容体活性は、その発現と必ずしも一致していない。しかし、肥満動物では正常動物よりインスリン受容体の発現、感受性がともに低下していること、また正常動物では両者ともに大豆たん白質の摂取によりカゼイン食に比べて有意に上昇することを見出した。

肥満遺伝子の発現

肥満遺伝子の発現は、遺伝性、食餌性を問わず肥満動物の脂肪組織で高く、その産物であるたん白質のレプチンは、循環血液中に分泌され、神経系を介して食欲中枢を抑制し、脂肪の蓄積を抑制するといわれている。血漿と肝臓のトリグリセリド値が、食餌脂肪の種類を問わず、大豆たん白質食でカゼイン食より低下することを見出したので (Fig. 4)、大豆たん白質の肥満遺伝子の発現との関係を調べた。Fig. 5 に示したように肥満遺伝子もトリグリセリド値と同様に大豆たん白質により幾分低下した。大豆たん白質により lipostat が低めに設定され、トリグリセリド値の上昇が抑制されているのかも知れない。ただし、本実験では大豆たん白質群とカゼイン群に同量の食餌を投与したのでレプチンが食欲を介して作用したのではないように思われる。

要 約

遺伝性肥満のII型糖尿病ラット (Wistar fatty rat) において肝臓, 脂肪組織のインスリン受容体 mRNA 量は, 食餌多価不飽和脂肪酸が低レベルの時, 肥満動物, lean を問わず大豆たん白質の摂取によりカゼイン食に比べて有意に上昇したが, その上昇はコーン油や魚油の摂取により抑制された。一方, インスリンの receptor binding capacity は, 正常動物では大豆たん白質により上昇し, 多価不飽和脂肪酸により抑制されたが, 肥満動物では正常動物より全般に低く, 脂肪酸やたん白質の種類による影響は見られなかった。インスリン受容体遺伝子発現は感受性とは必ずしも一致しなかったが, インスリン受容体の発現量の上昇 (組織重量あたり) を考慮すると大豆たん白質は多価不飽和脂肪酸が低レベルの時, II型糖尿病の緩和に役立つかも知れない。本肥満動物では多価不飽和脂肪酸はインスリン抵抗性を誘導するように思われる。また, 血漿, 肝トリグリセリド値は大豆たん白質により著明に低下し, 肥満遺伝子の発現も大豆たん白質により幾分低下した。インスリンと肥満遺伝子発現との関連を研究中である。

文 献

- 1) Iritani N, Hosomi H and Fukuda H and Ikeda H (1995): Polyunsaturated fatty acid regulation of lipogenic enzyme gene expression in liver of genetically obese rat. *Biochim Biophys Acta*, **1255**, 1-8.
- 2) Iritani N, Hosomi H, Fukuda H, Tada K and Ikeda H (1996): Soybean protein suppresses hepatic lipogenic enzyme gene expression in Wistar fatty rats. *J Nutr*, **126**, 380-388.
- 3) 入谷信子, 杉本智美, 福田ひとみ, 小宮ますみ (1996): 遺伝性肥満 (II型糖尿病) ラットの耐糖能とインスリン受容体遺伝子発現に対する大豆たん白質と多価不飽和脂肪酸の影響。大豆たん白質研究会会誌, **17**, 98-102.