

抗糖尿病ならびに抗動脈硬化因子であるアディポネクチンの 産生に対する大豆たん白質の促進作用

堀尾文彦*

名古屋大学大学院生命農学研究科

Effect of Dietary Soy Protein Isolate on the Production of Adipocytokines such as Adiponectin

Fumihiko HORIO

Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University, Nagoya 464-8601

ABSTRACT

We investigated the effects of dietary soy protein isolate (SPI), casein or wheat gluten on the development of Type 2 diabetes and serum concentrations of adipocytokines (adiponectin and monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1)) in SMXA-5 and KK-*A^y* mice. These two strains of mouse are animal models for Type 2 diabetes. Feeding SPI delayed the development of diabetes in KK-*A^y* mice compared to feeding casein. The serum concentration of adiponectin in mice fed SPI was not different from that in mice fed casein, but the serum concentration of MCP-1 was significantly lower in KK-*A^y* mice. MCP-1 causes the insulin resistance in peripheral tissues, such as adipose tissue and skeletal muscle, and liver. The results in this study suggest that feeding SPI has a preventive effect of Type 2 diabetes by reducing the production of MCP-1 in adipose tissue. *Soy Protein Research, Japan* **10**, 63-66, 2007.

Key words : type 2 diabetes, adiponectin, monocyte chemoattractant protein 1, soy protein isolate, casein, KK-*A^y* mice, SMXA-5 mice

大豆たん白質は、血中コレステロール濃度低下作用、脂肪合成抑制作用、抗肥満作用および高血圧症抑制作用があることが知られている。近年、脂肪組織特異的に産生されて血中に放出されるアディポサイトカインの一つであるアディポネクチンは、インスリン抵抗性を抑制して2型糖尿病の発症を防ぎ、さらに動脈硬化

症を抑制することが明らかになっている。また脂肪組織では、脂肪組織および他の末梢組織のインスリン抵抗性を惹起するアディポサイトカインも産生し、その一つとしてmonocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) があげられる。アディポネクチンの産生が摂取たん白質の種類によって変化することが指摘されているが、報告例は未だ非常に少ない¹⁾。大豆たん白質の上記の機能から考えて、アディポネクチンの産生

*〒464-8601 名古屋市千種区不老町

促進作用が推測される。MCP-1の産生に対する食餌たん白質の影響に関しては、知る限りでは報告例はない。

我々が独自に開発してきた新規の2型糖尿病モデルマウスであるSMXA-5系統は高血糖、耐糖能異常、軽度肥満とインスリン抵抗性を呈し、血中アディポネクチンの低濃度を示す^{2,3)}。これらの糖尿病形質は、高脂肪食を摂取することによって顕著に増悪する。また、既存の2型糖尿病自然発症モデルマウスであり繁用されているKK-A^yマウスは、早期に高血糖、尿糖陽性を示し、過食、肥満、高インスリン血症および血中アディポネクチンの低濃度を伴う。

本研究では、2型糖尿病モデルであるSMXA-5マウスおよびKK-A^yマウスを用いて、大豆たん白質摂取のアディポネクチン産生促進作用を検討し、同時に2型糖尿病の発症抑制効果も検討することを目的とする。比較たん白質としてはカゼインと小麦たん白質を用いて、実験を行う。

方 法

実験1：6週齢、雄のSMXA-5マウスに、分離大豆たん白質（フジプロ、soy protein isolate：SPI）を20%含む飼料を与える群（SPI群）、小麦グルテンを20%含む飼料を与える群（グルテン群）、およびカゼインを20%含む飼料を与える群（カゼイン群）の計3群をもうけた。各飼料はラードを30%含む。8週間飼育後、マウスを屠殺して試料を得た。

実験2：4週齢、雄のKK-A^yマウスを用いて、実験1と同様の飼料を与える3群をもうけた。3週間飼育後、マウスを屠殺して試料を得た。

結 果

実験1：SMXA-5マウスを用いた実験結果

実験期間全体を通じて、3群間で体重増加に差は観察されなかった（Fig. 1）。実験開始後6週目において耐糖能試験を行ったところ、耐糖能はカゼイン群とSPI群の間で差は見られなかったが、グルテン群では他の2群に比べて高い耐糖能が観察された（Fig. 2）。その1週間後にインスリン負荷試験を行ったところ、耐糖能の一番高かったグルテン群ではインスリン投与による血糖値低下が最も大きく、他の2群間では血糖値の低下の程度に差はなかった（Fig. 3）。屠殺時の血中アディポネクチン濃度は3群間で差が見られなかった（Fig. 4A）。しかし、血中MCP-1濃度はSPI群では他の2群に比べて、低下傾向が観察された（Fig. 4B）。

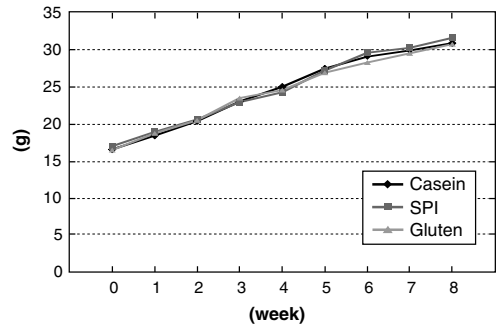


Fig. 1. Growth of SMXA-5 mice in casein, SPI or gluten group.

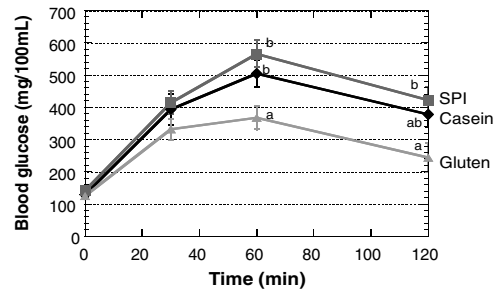


Fig. 2. Glucose tolerance of SMXA-5 mice in casein, SPI or gluten group.

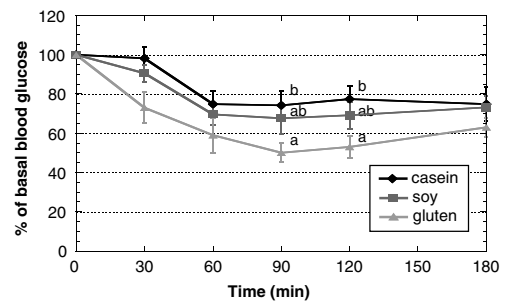


Fig. 3. Insulin tolerance of SMXA-5 mice in casein, SPI or gluten group.

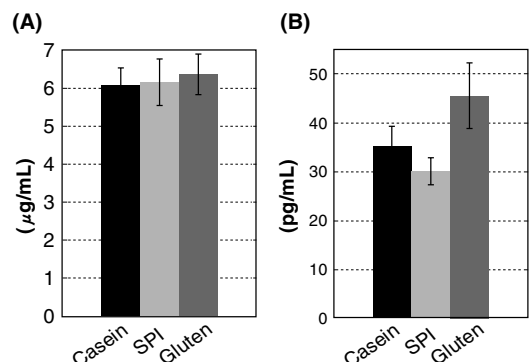


Fig. 4. Serum adiponectin (A) and MCP-1 (B) concentrations of SMXA-5 mice in casein, SPI or gluten group.

実験2：KK-A^yマウスを用いた実験結果

実験期間中の体重増加量はカゼイン群とSPI群の間に差は見られなかったが、グルテン群では他の2群より増加量が有意に小さかった (Fig. 5)。しかし、実験期間全体を通じて飼料摂取量は3群間で差が観察されなかった。実験開始後、1週目と2週目においてカゼイン群では300 mg/100mL以上の高血糖が観察されたが、SPI群とグルテン群ではカゼイン群より有意に低い血糖値が観察された (Fig. 6)。マウス屠殺時の血中アディポネクチン濃度は、3群間で有意な差は見られなかった (Fig. 7A)。しかし、血中MCP-1濃度はカゼイン群に比べて、SPI群とグルテン群では有意な低値が観察された (Fig. 7B)。

考 察

両モデルマウスでの実験結果において共通して、カゼイン摂取はSPIあるいはグルテン摂取に比べて2型糖尿病の発症を早期化し、症状も重篤化させる作用があることが見出された。この作用は、インスリン抵抗性の誘発によって起こるものと推定された。

SPIの摂取は、今回のSMXA-5マウスを用いた実験ではカゼイン群に比べて糖尿病発症を抑制する結果は得られなかったが、KK-A^yマウスにおいてはカゼイン群に比べて高血糖の発症を有意に遅延させた。両マウスにおいてSPI摂取はカゼイン群に比べて、血中アディポネクチン濃度に影響を与えなかったが、興味あることに血中MCP-1濃度はKK-A^yマウスでは有意に低下させ、SMXA-5マウスでは低下傾向を導いた。このことは、SPIの摂取が脂肪組織でのMCP-1産生を抑制し、脂肪組織での炎症用変化を抑制するとともに脂肪組織以外の組織でのインスリン抵抗性発現を抑制する可能性が示された。これらの可能性は今までに報告されていない。

グルテンの摂取は、SMXA-5マウスにおいて耐糖能をカゼイン群に比べて有意に改善し、この作用はインスリン抵抗性の軽減によるものであることが推測された。しかし、この作用はアディポネクチンとMCP-1の産生の変化によるものではないと推定された。KK-A^yでの結果ではグルテン群で他の2群に比べて体重増加の抑制が見られたことより、グルテンの作用を評価するにはさらなる実験が必要と考えられた。

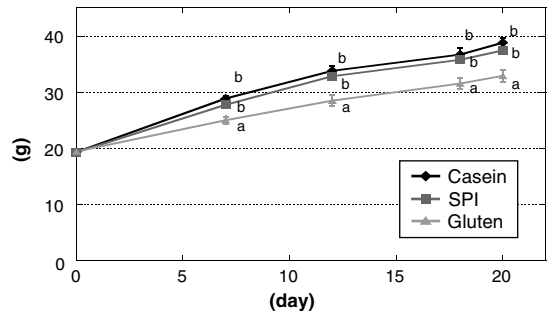


Fig. 5. Growth of KK-Ay mice in casein, SPI or gluten group.

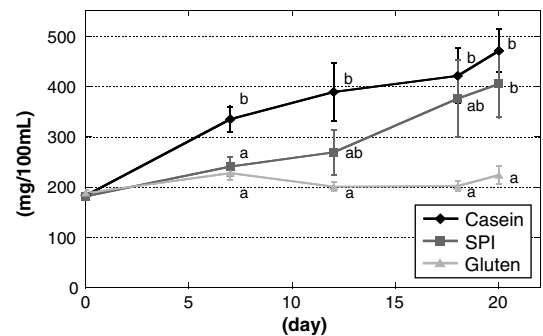


Fig. 6. Changes in blood glucose concentrations of SMXA-5 mice in casein, SPI or gluten group.

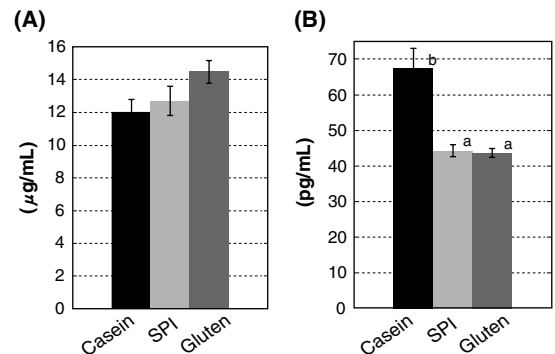


Fig. 7. Serum adiponectin (A) and MCP-1 (B) concentrations of KK-Ay mice in casein, SPI or gluten group.

要 約

食餌たん白質の質が2型糖尿病の発症に影響を与えることが2種類のモデルマウスを用いて明らかとなった。今回用いたSPI, カゼインおよびグルテンの内, カゼインが最も糖尿病誘発性のたん白質であった。SPIはKK-A^yマウスを用いた場合に, カゼイン群に比べて有意な高血糖発症遅延作用が示された。カゼイン群に比べて, SPI群では血中アディポネクチン濃度に差は見られなかったが, 血中MCP-1濃度を低下させた。このことは, SPI摂取は脂肪組織での炎症様変化を軽減させて, からだ全体のインスリン抵抗性を軽減させる可能性を示唆している。

文 献

- 1) Nagasawa A, Fukui K, Kojima M, Kishida K, Maeda N, Nagaretani H, Hibuse T, Nishizawa H, Kihara S, Waki M, Takamatsu K, Funahashi T and Matsuzawa Y (2003): Divergent effects of soy protein diet on the expression of adipocytokines. *Biochem Biophys Res Commun*, **311**, 909-914.
- 2) Kobayashi M, Io F, Kawai T, Nishimura M, Ohno T and Horio F (2004): SMXA-5 mouse as a diabetic model susceptible to feeding a high-fat diet. *Biosci Biotechnol Biochem*, **68**, 226-230.
- 3) Kobayashi M, Ohno T, Kawada T, Ikegami H, Nishimura M and Horio F (2006): Serum adiponectin concentration: its correlation with diabetes-related traits and quantitative trait loci analysis in mouse SMXA recombinant inbred strains. *Biosci Biotechnol Biochem*.