

アディポサイトカインであるアディポネクチンおよびMCP-1の 産生に対する大豆たん白質摂取の効果の検討

堀尾文彦*

名古屋大学大学院生命農学研究科

Effect of Feeding Soy Protein Isolate on the Production of Adipocytokines such as Adiponectin and MCP-1

Fumihiko HORIO

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

ABSTRACT

We examined the effect of soy protein isolate (SPI) and casein feeding on adipocytokine production and diabetic phenotype in KK-*A*^y mice, a model for type 2 diabetes. Five-week-old male KK-*A*^y mice were fed a diet containing 20% SPI (soy group) or 20% casein (casein group) for 18 days. SPI feeding suppressed the development of hyperglycemia and hyperinsulinemia compared with casein feeding. Adiponectin and MCP-1 mRNA levels in epididymal adipose tissue, and serum concentrations of these adipocytokines were not different between the soy and casein groups. Hepatic triglyceride content in the soy group was significantly lower than that in the casein group. Hepatic levels of SREBP-1, fatty acid synthase and acetyl CoA carboxylase mRNA in the soy group were significantly lower than those in the casein group. These results indicate that SPI feeding prevent the development of hyperglycemia and fatty liver in KK-*A*^y mice, and suggest that SPI feeding improves insulin resistance and suppresses hepatic fatty acid synthesis in KK-*A*^y mice. *Soy Protein Research, Japan* **11**, 116-120, 2008.

Key words : type 2 diabetes, adiponectin, MCP-1, soy protein isolate, fatty liver

脂肪組織で産生されるインスリン作用を増強するアディポサイトカインであるアディポネクチンの産生を、大豆たん白質の摂取が促進することが正常ラットを用いて報告されている¹⁾。その他のアディポサイトカインの中でも、アディポネクチンに対比してインスリン

抵抗性を惹起するMCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) が2型糖尿病促進因子として注目されている。大豆たん白質がこれらのアディポサイトカインの産生を制御する作用を有するならば、インスリン抵抗性および2型糖尿病の発症を変化させる可能性が考えられる。本研究では、2型糖尿病自然発症モデルであるKK-*A*^yマウスを用いて、大豆たん白質摂取のアディ

*〒464-8601 名古屋市千種区不老町

ポサイトカイン産生および2型糖尿病病態に及ぼす影響をカゼインを対照たん白質として比較検討することを目的とした。KK-A^yマウスは過食を伴って肥満を示し、若齢で高血糖、尿糖陽性、高インスリン血症を呈する。2型糖尿病は、インスリン作用不全（インスリン抵抗性）とインスリン分泌不全が複雑に絡み合って発症する。KK-A^yマウスにおいては、インスリン抵抗性を惹起するアディポサイトカインであるMCP-1およびTNF- α の産生は上昇しており、インスリン作用を増強するアディポネクチンの産生は低下している。また、脂肪肝は肝臓のインスリン抵抗性を誘発することが明らかとなっており、KK-A^yマウスは著明な脂肪肝も発症する²⁾。

方 法

実験動物および実験飼料

4週齢、雄のKK-A^yマウス（日本クレア（株））を用いて、カゼイン食を自由摂取させる群（casein群）、大豆たん白質食を自由摂取させる群（soy群）をもうけ、18日間飼育した。各飼料の組成はTable. 1に示した。

実験スケジュール

体重および飼料摂取量は2日おきに測定した。非絶食時血糖値は実験開始後7日目、14日目、18日目に測定し、非絶食時血中インスリン濃度は10日目と18日目に測定した。実験終了時に各組織を採取し、-80℃にて保存した。

測定項目

血清中のトリグリセリド（TG）および総コレステロール（TC）濃度を測定した。肝臓の総脂質はクロロホルム：メタノール（2：1）にて抽出し、TG含量を測定した³⁾。

Table 1. Composition of the diet in the casein or soy groups

	Casein group	Soy group
	(%)	
Casein	20	
Soy protein isolate		21.9
DL-Methionine		0.1
Sucrose	33.15	32.15
Starch	33.15	32.15
Corn oil	5	5
Cellulose powder	4	4
Choline chloride	0.2	0.2
Mineral mix.	3.5	3.5
Vitamin mix.	1	1

精巢上体脂肪組織における、MCP-1, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), アディポネクチン、レプチンのmRNAレベルを測定した。肝臓においては、SREBP-1, 脂肪酸合成酵素 (FAS), acetyl CoA carboxylase (ACC), PPAR α , carnitine palmitoyl transferase-1 (CPT-1) のmRNAレベルを測定した。

結果と考察

実験期間中、両群の飼料摂取量と体重増加に差は見られなかった。実験期間中の血糖値の変化をFig. 1に示した。casein群では実験期間中に血糖値は上昇を続けたが、soy群では血糖値は低く抑えられており、14日目においてはcasein群より有意に低い値が観察された。Casein群に比べてsoy群では、18日目（Fig. 2）において血中インスリン濃度の低下傾向が見られた。KK-A^yマウスの糖尿病発症はインスリン抵抗性が主因となっており、このマウスでは著明な高インスリン血症が進展する。これらのことから、カゼインに比べて大豆たん白質はKK-A^yの血糖値上昇を抑える作用があり、この作用はインスリン抵抗性を軽減させることに起因していることが推定された。

精巢上体脂肪組織におけるアディポサイトカイン mRNAレベルについては、MCP-1 mRNAレベルはcasein群に対してsoy群では有意ではないが低い傾向が見られた（Fig. 3）。しかし、血中MCP-1濃度は両群で変化がなかった（Fig. 3）。脂肪組織でのTNF- α ,

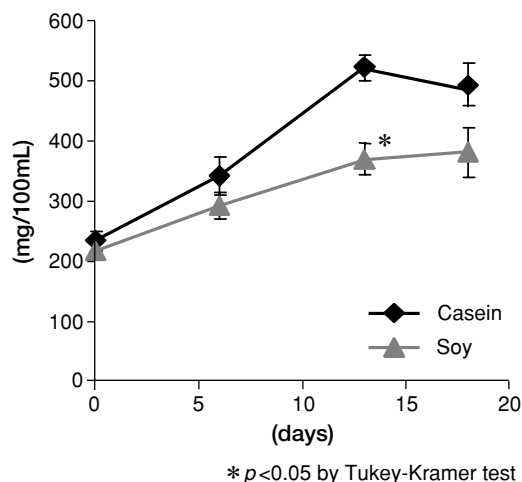


Fig. 1. Time course of non-fasting blood glucose concentration in the casein and soy groups.

IL-6 (Fig. 3), アディポネクチンおよびレプチン (Fig. 4) のmRNAレベルは両群で差が見られなかった。血中のアディポネクチン濃度も両群で差は見られなかった。ラットにおいてカゼイン摂取に比べて大豆たん白質摂取した場合にはアディポネクチン発現が高いことが報告されており¹⁾、本研究のKK-*A*マウスにおいてもsoy群でアディポネクチンの高い発現が想定され

たが、本実験期間では2群間で差が観察されなかった。本研究でのアディポサイトカインの両群での比較からは、大豆たん白質のインスリン抵抗性改善作用を説明する結果を得ることはできなかった。

肝臓においては、casein群に比べてsoy群では総脂質量が低く、TG含量も低値であった (Fig. 5)。脂肪酸合成を促進する転写因子であるSREBP-1 (Fig. 6)

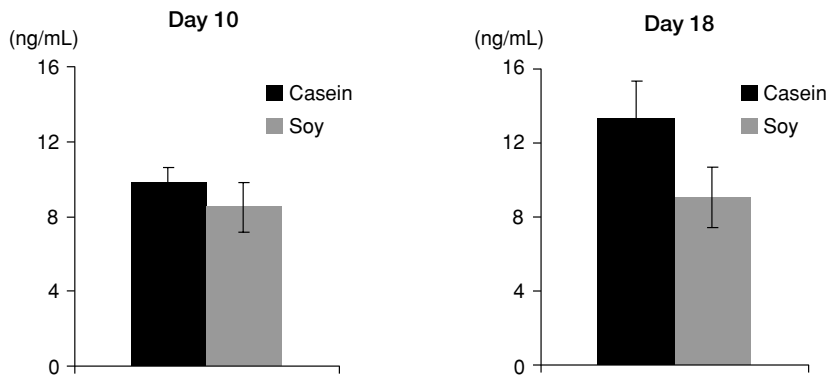


Fig. 2. Serum insulin concentration on day 10 and 18 in the casein and soy groups.

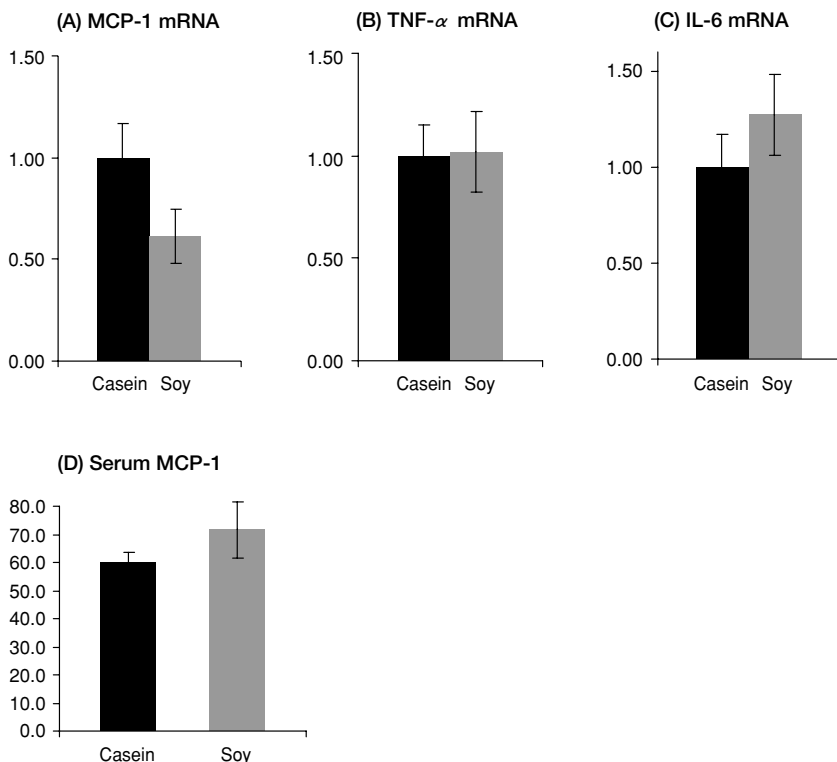


Fig. 3. MCP-1 (A), TNF- α (B) and IL-6 (C) mRNA levels in epididymal adipose tissue, and serum MCP-1 concentration (D) in the casein and soy groups.

と、この転写因子が発現を正に制御しているFASおよびACCのmRNAは全て、casein群に対してsoy群で有意な低値が観察された (Fig. 6)。脂肪酸の β 酸化を支配する転写因子であるPPAR α と、PPAR α が発現を正に制御しているCPT-1のmRNAレベルは両群間で差がなかった。脂肪肝を発症するKK-A^mマウスにおけるこ

れらの結果は、casein群に比べてsoy群では肝臓の脂肪酸合成が抑制されていることによりTG蓄積が改善されていることを示唆している。このTG蓄積の軽減が肝臓のインスリン抵抗性の改善に寄与している可能性が考えられる。

本結果より、動物性たん白質であるカゼインに比べ

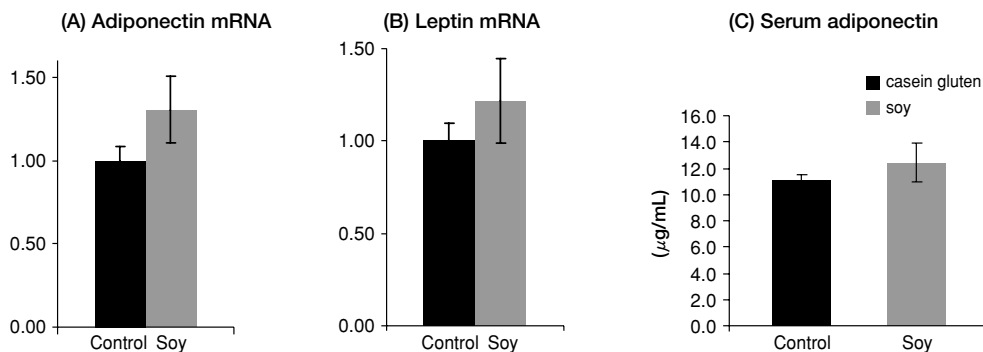


Fig. 4. Adiponectin (A) and leptin (B) mRNA levels in epididymal adipose tissue, and serum adiponectin concentration (C) in the casein and soy groups.

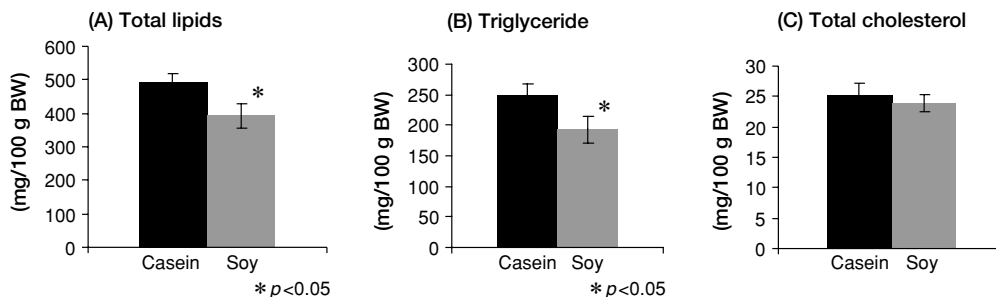


Fig. 5. Hepatic total lipids (A), triglyceride (B) and total cholesterol (C) contents in the casein and soy groups.

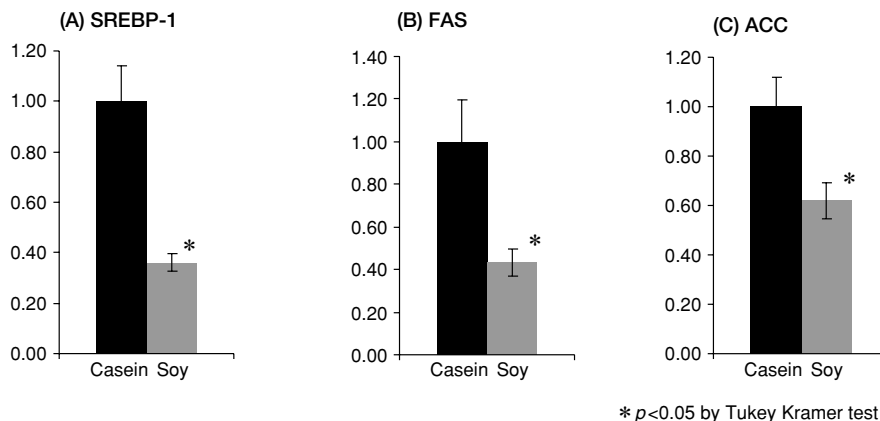


Fig. 6. Hepatic SREBP-1 (A), FAS (B) and ACC (C) mRNA levels in the casein and soy groups.

て大豆たん白質はKK-A^yマウスの高血糖の進展を抑制することが示され、インスリン抵抗性を改善することが推定された。このことは、2型糖尿病発症予防に大豆たん白質が利用できる可能性があることを示している。本研究での解析からは、大豆たん白質のこの作用

に脂肪組織でのアディポサイトカイン産生の変化が寄与していることを示す明確な結果は得られなかった。しかし、大豆たん白質の摂取は脂肪肝を抑制し、このことがインスリン抵抗性の軽減に寄与していることが推定された。

要 約

2型糖尿病モデルであるKK-A^yマウスを用いて、大豆たん白質とカゼインのアディポサイトカイン産生および糖尿病病態に対する影響を比較検討したところ、大豆たん白質には血糖値上昇抑制作用と血中インスリン濃度低下作用があることが明らかとなった。この大豆たん白質の作用機構を考える上で、脂肪組織におけるアディポサイトカイン（MCP-1, TNF- α , IL-6, アディポネクチン, レプチン）の発現変化に着目してそれらのmRNAレベルを測定したが、カゼイン摂取に比べて大豆たん白質摂取において有意な差は観察されなかった。しかし、大豆たん白質はKK-A^yマウスの脂肪肝を抑制し、これは肝臓での脂肪酸合成の抑制によることが推定された。本研究により、カゼインに比べて大豆たん白質は血糖値上昇抑制効果と脂肪肝抑制効果を有し、インスリン作用を改善することが推定された。

文 献

- 1) Nagasawa A, Fukui K, Kojima M, Kishida K, Maeda N, Nagaretani H, Hibuse T, Nishizawa H, Kihara S, Waki M, Tamatsu 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) 西村正彦 (2007): 肥満・痩せを呈するモデル動物
1 KK-A^yマウス. *Adiposience*, **3**, 459-463.
- 3) Kumazawa M, Kobayashi M, Io F, Kawai T, Nishimura M, Ohno T and Horio F (2007): Searching for genetic factors of fatty liver in SMXA-5 mice by quantitative trait loci analysis under a high-fat diet. *J Lipid Res*, **48**, 2039-2046.