

β-コングリシニンが糖尿病ラットの脂質代謝および糖代謝に及ぼす影響

井上奈穂・船山明日和・池田郁男*

東北大学大学院農学研究科食品化学分野

Effect of Dietary Soybean β -conglycinin on Lipid and Carbohydrate Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus Models, GK Rats

Nao INOUE, Asuwa FUNAYAMA and Ikuo IKEDA*

Laboratory of Food and Biomolecular Science, Graduate School of Agricultural Science,
Tohoku University, Sendai 981-8555

ABSTRACT

Effects of dietary soybean β -conglycinin on lipid and carbohydrate metabolism were studied in male GK rats of type 2 diabetes mellitus models. In exp. 1, male GK rats (5wks-old) were fed an AIN-93G diet containing casein or β -conglycinin for 5 weeks. After 3 weeks of the feeding period, although there was no significant difference in OGTT, serum glucose and insulin levels were significantly lower in the β -conglycinin group as compared with the casein group. As a result of energy metabolism measurement, carbohydrate consumption was higher in the β -conglycinin-fed rats than in the casein-fed rats. Serum triacylglycerol was significantly lower and serum adiponectin level was significantly higher in the β -conglycinin-fed rats than in the casein-fed rats. In exp. 2, male GK rats were fed an AIN-93G diet containing casein or β -conglycinin for a week. As in exp. 1, serum adiponectin level was significantly higher in the β -conglycinin-fed rats. Hepatic adiponectin level in the β -conglycinin group was significantly higher than that in the casein group, but those levels of muscle and WAT were the same between the two groups. In the protein expression of insulin signaling pathway, the phosphorylation of IRS-1 and Akt was higher in the liver of β -conglycinin-fed rats. These results suggest that β -conglycinin prevents the development of type 2 diabetes mellitus through the improvement of carbohydrate metabolism and insulin sensitivity in GK rats. Furthermore, these effects were partly attributable to the enhancement of adiponectin incorporation into liver, and the improvement of insulin signaling. *Soy Protein Research, Japan* **18**, 64-68, 2015.

*〒981-8555 仙台市青葉区堤通雨宮町1-1

Key words : β -conglycinin, GK rats, adiponectin, lipid metabolism, carbohydrate metabolism

近年、食生活の欧米化や運動不足などにより生活習慣病が増加しており、その予防・改善に有効な機能性食品成分の研究が盛んに行われている。大豆はその栄養価の高さだけでなく、健康に対する有益な機能性が注目される食品素材である。大豆たん白質はこれまでに血清コレステロール低下作用や抗がん作用などが報告されており^{1,2)}、また、大豆たん白質成分の β -コングリシニン (β -CG) にも、内臓脂肪蓄積低減作用や血中コレステロールおよびトリアシルグリセロール (TAG) 低下作用などが報告されている^{3,4)}。過去に、我々も、Wistarラットに β -CGを摂取させることにより、脂質低下作用を発揮することを報告した⁵⁾。このとき、さらに、炭水化物消費亢進作用および血清アディポネクチン上昇作用を示すことも報告した⁵⁾。これまで、 β -CGが健常または肥満モデルマウスの空腹時血糖値および血清インスリン濃度を低下させること⁶⁾や、 β -CGが血清アディポネクチン濃度を上昇させ、耐糖能を改善すること⁷⁾が報告されている。このように、 β -CGは脂質代謝だけでなく、糖代謝異常を改善する新たな可能性を有すると考えられる。そこで、本研究では、2型糖尿病モデルであるGoto-Kakizaki (GK) ラットを用いて、 β -CG摂取の脂質代謝および糖代謝に及ぼす影響を検討した。

方 法

5週齢雄性GKラットは日本クレア（東京）から購入した。飼育条件は室温21℃～25℃、明暗12時間サイクル、金属ケージにて個飼いとす。1週間の馴化後、AIN-93G組成に準じ窒素含量が等しくなるように調製したカゼイン食 (C群) もしくは β -CG食 (β -CG群) を与えた (Table 1)。実験1は試験飼育5週間とした。飼育開始時および1, 3週目に空腹時血糖および血清インスリン濃度測定、3週目に経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT)、4週目に生体ガス質量分析装置ARCO-2000 (アルコシステム、千葉) を用いたエネルギー代謝測定を行い、飼育最終日に絶食せずに腹部大動脈採血により屠殺し、血液、肝臓を採取した。実験2は試験飼育1週間とした。飼育6日目にエネルギー代謝測定、飼育最終日に6時間絶食ののち腹部大動脈採血により屠殺し、血液、肝臓、筋肉、白色脂肪組織を採取した。データの統計解析は、Student's *t*-testを用いて行い、

$p < 0.05$ を有意とした。

結果と考察

OGTTに2群間で差はなかったものの (Fig. 1)、C群と比較して、 β -CG群の1, 3週目における血糖値は有意に低く、血清インスリン濃度も3週目で有意に低かった (Fig. 2)。GKラットは糖負荷後のインスリン分泌が正常ラットに比べて低いことが報告されている⁸⁾。今回、 β -CG群はインスリン分泌量が低かったにも関わらず、空腹時血糖値を低下させたことから、 β -CG摂取

Table 1. Composition of the diets (g/kg diet)

Ingredients	Control	β -CG
Casein ¹	233.4	0
β -Conglycinin ²	0	220.8
β -Cornstarch	367.086	379.686
α -Cornstarch	132	132
Sucrose	100	100
Cellulose	50	50
Soybean oil	70	70
Vitamin Mixture (AIN-93)	10	10
Mineral Mixture (AIN-93G)	35	35
Choline bitartrate	2.5	2.5
<i>tert</i> -butylhydroquinone	0.014	0.014
Total	1,000	1,000

¹Crude protein content was 83.2%, Wako Pure Chemicals.

²Crude protein content was 90.6%, Fuji Oil.

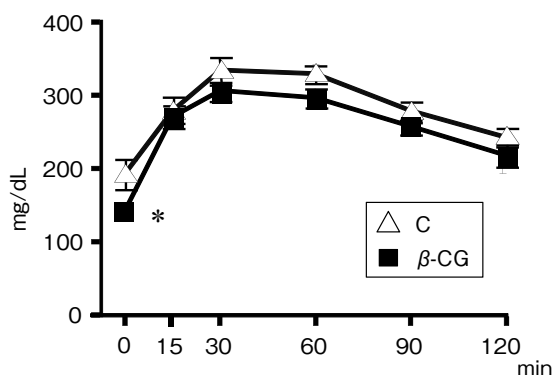


Fig. 1. Glucose in OGTT

Data are means $\pm$ SE of 8 rats. Asterisks show significant differences at $p < 0.05$.

C: Control group, β -CG: β -Conglycinin group.

はインスリン感受性を改善する可能性が示唆された。エネルギー代謝測定では、 β -CG群で炭水化物消費量が有意に高かった (Fig. 3)。また、 β -CG群では血清TAGが有意に低く、血清アディポネクチン濃度は有意に高かった (Fig. 4)。以前、我々が行ったWistarラットを用いた研究⁵⁾においても、同様の結果が観察されたことから、 β -CG摂取は正常ラットおよび病態ラットに関わらず、糖代謝改善作用および脂質低下作用を発揮することが示唆された。実験2：空腹時血糖値およびインスリン濃度に2群間で差は見られなかったものの、実験1同様、血清アディポネクチン濃度は β -CG群で有意に高かった (Fig. 5)。肝臓アディポネクチン濃度は β -CG群で有意に高かったが、筋肉、白色脂肪組織中では2群間に差はなかった (Fig. 5)。肝臓インスリンシグナル経路のたん白質発現は、Phosphorylated

IRS-1/Total IRS-1 比およびPhosphorylated Akt/Total Akt比が β -CG群で有意に高かった (Fig. 6)。肝臓のインスリンシグナル伝達においてIRS-1とIRS-2が重要な働きを示し、これらIRSと結合するPI3キナーゼを経由したシグナルが、さらに下流のAkt/PKBキナーゼやPKCを介して、インスリンによるさまざまな代謝作用の調節に関与している。今回、 β -CG摂取によって血中のアディポネクチン濃度の上昇だけでなく、肝臓のアディポネクチン濃度の上昇が認められた。アディポネクチンは肝臓に発現するレセプターによって取り込まれ、IRS-2を介して直接的に肝臓のインスリンシグナルを亢進すると言う報告もあることから⁹⁾、 β -CG摂取により発揮された糖代謝改善作用には、肝臓アディポネクチン濃度の増加および肝臓インスリンシグナルの亢進が寄与している可能性が示唆された。

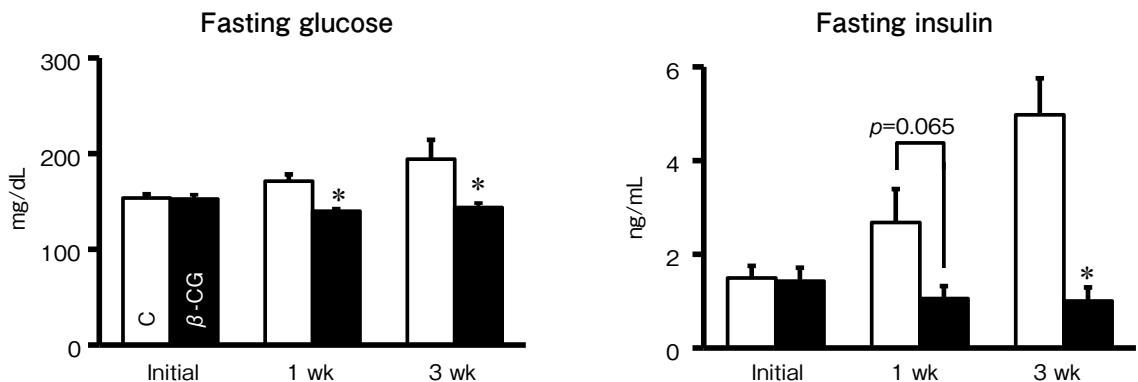


Fig. 2. Effect of dietary β -conglycinin on serum fasting glucose and insulin levels. Data are means $\pm$ SE of 8 rats. Asterisks show significant differences at $p < 0.05$. C: Control group, β -CG: β -Conglycinin group.

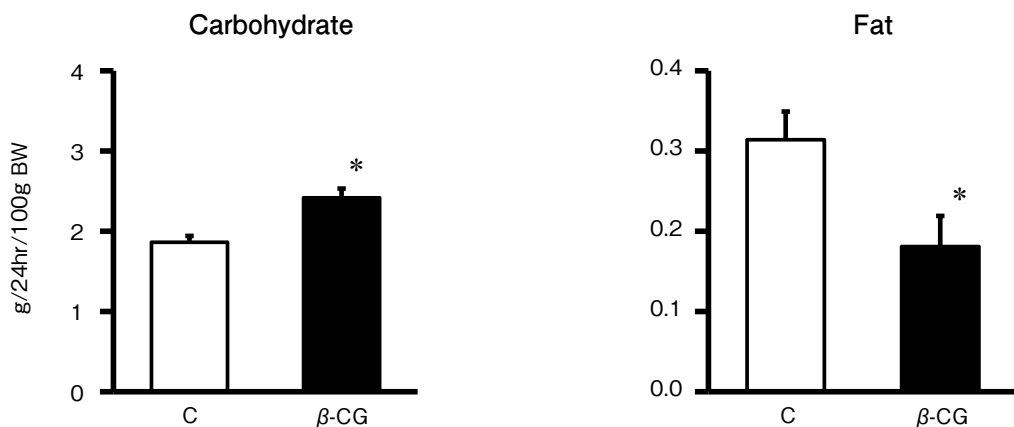


Fig. 3. Effect of dietary β -conglycinin on carbohydrate and fat consumptions. Data are means $\pm$ SE of 6 rats. Asterisks show significant differences at $p < 0.05$. C: Control group, β -CG: β -Conglycinin group.

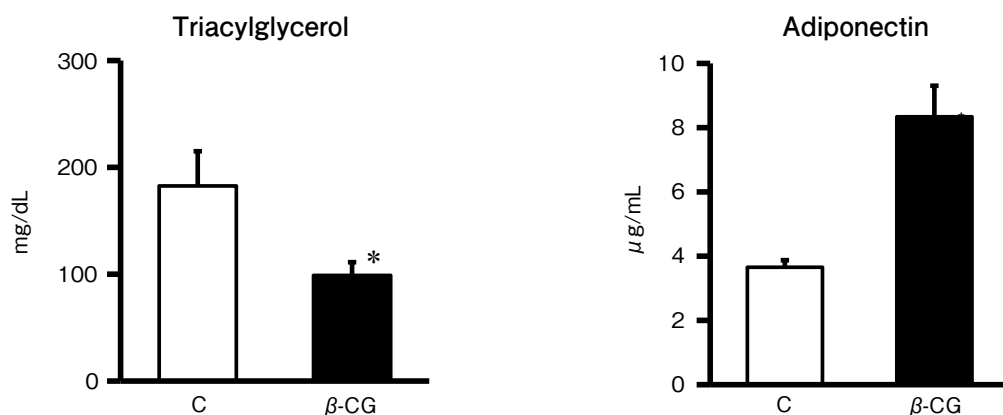


Fig. 4. Effect of dietary β -conglycinin on serum triacylglycerol and adiponectin levels. Data are means $\pm$ SE of 8 rats. Asterisks show significant differences at $p < 0.05$. C: Control group, β -CG: β -Conglycinin group.

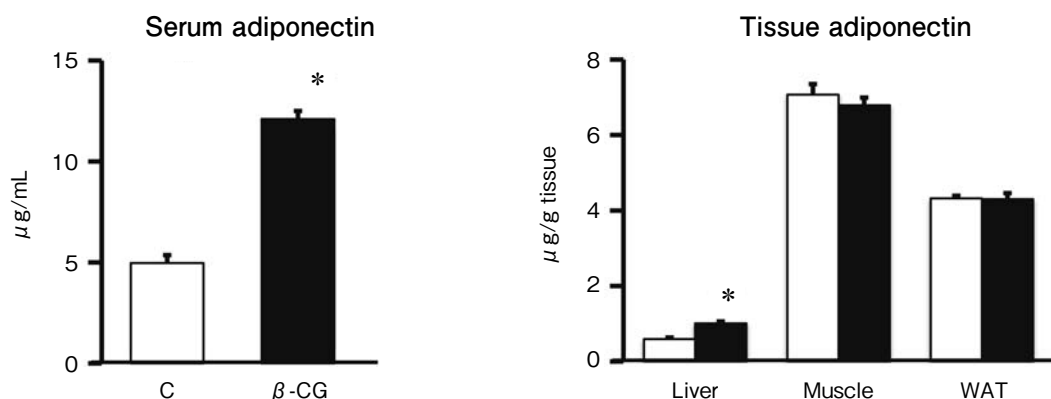


Fig. 5. Effect of dietary β -conglycinin on adiponectin levels. Data are means $\pm$ SE of 8 rats. Asterisks show significant differences at $p < 0.05$. C: Control group, β -CG: β -Conglycinin group.

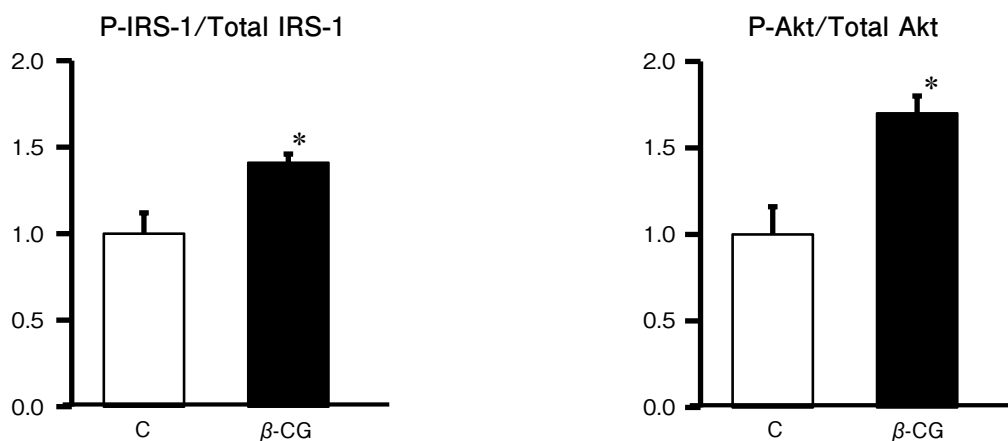


Fig. 6. Effect of dietary β -conglycinin on the phosphorylation of IRS-1 and Akt in the protein expression of insulin signaling pathway. Data are means $\pm$ SE of 8 rats. Asterisks show significant differences at $p < 0.05$. C: Control group, β -CG: β -Conglycinin group.

要 約

β -CG摂取により糖代謝の亢進やインスリン感受性の改善がみられ、2型糖尿病における血糖上昇およびインスリン抵抗性の進行を抑制することが示唆された。これらの作用機序として、 β -CG摂取による肝臓中のアディポネクチン濃度の上昇とインスリンシグナルの一部改善が関与すると考えられた。

文 献

- 1) Sugano M and Koba K (1993): Dietary protein and lipid metabolism: a multifunctional effect. *Ann NY Acad Sci*, **676**, 215-222.
- 2) Anderson JW, Johnstone BM and Cook-Newell ME (1995): Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Eng J med*, **333**, 276-282.
- 3) Kohno M, Hirotsuka M, Kito M and Matsuzawa Y (2006): Decreases in serum triacylglycerol and visceral fat mediated by dietary soybean β -conglycinin. *J Atheroscler Thromb*, **13**, 247-255.
- 4) Fukui K, Kojima M, Tachibana N, Kohno M, Takamatsu K, Hirotsuka M and Kito M (2004): Effects of soybean β -conglycinin on hepatic lipid metabolism and fecal lipid excretion in normal adult rats. *Biosci Biotechnol Biochem*, **68**, 1153-1155.
- 5) 井上奈穂, 藤原由佳, 船山明日和, 加藤正樹, 池田郁男 (2012) : β -コングリシニンのエネルギーおよび脂質代謝に与える影響に関する研究. 大豆たん白質研究 **15**, 68-71.
- 6) Moriyama T, Kishimoto K, Nagai K, Urade R, Ogawa T, Utsumi S, Maruyama N and Maebuchi M (2004): Soybean β -conglycinin diet suppresses serum triglyceride levels in normal and genetically obese mice by induction of β -oxidation, downregulation of fatty acid synthase, and inhibition of triglyceride absorption. *Biosci Biotechnol Biochem*, **68**, 352-359.
- 7) Tachibana N, Iwaoka Y, Hirotsuka M, Horio F and Kohno M (2010): β -Conglycinin lowers very-low-density lipoprotein-triglyceride levels by increasing adiponectin and insulin sensitivity in rats. *Biosci Biotechnol Biochem*, **74**, 1250-1255.
- 8) Shu-Qiang Li (2011) : Upregulation of IRS-1 Expression in Goto-Kakizaki Rats Following Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery: Resolution of Type 2 Diabetes? *Tohoku J Experi Med*, **225**, 179-186.
- 9) Awazawa M, Ueki K, Inabe K, Yamauchi T, Kubota N, Kaneko K, Kobayashi M, Iwane A, Sasako T, Okazaki Y, Ohsugi M, Takamoto I, Yamashita S, Asahara H, Akira S, Kasuga M and Kadowaki T (2011): Adiponectin enhances insulin sensitivity by increasing hepatic IRS-2 expression via a macrophage-derived IL-6-dependent pathway. *Cell metabol* **13**, 401-412.