主論文の要旨

Dietary sodium chloride attenuates increased β-cell mass to cause glucose intolerance in mice under a high-fat diet

（食塩摂取は高脂肪食摂取下でβ細胞増殖を抑制して耐糖能障害を引き起こす）

名古屋大学大学院医学系研究科　総合医学専攻
病態内科学講座　糖尿病・内分泌内科学分野
（指導：有馬 寛　教授）
滝 啓吾

【緒言】

食塩過剰摂取および脂質過剰摂取は様々な健康被害と関連することが報告されている。近年、食生活の欧米化に伴い食塩と脂質を多く含む食品の摂取が増加しているが、食塩過剰摂取が高脂肪食に伴った際に及ぼす影響については未解明である。

近年 2 型糖尿病および糖尿病合併症の増加が大きな問題となっている。2 型糖尿病の病態においてインスリン感受性およびインスリン分泌低下が糖尿病悪化の主要な要因とされており、高脂肪食摂取が耐糖能悪化に関連することが報告されているものの、食塩過剰摂取がインスリン感受性およびインスリン分泌に与える影響については未解明である。食塩過剰摂取に高脂肪食が伴った際の糖代謝に与える影響について本研究において検討した。

【方法】

8 週令雄性 C57BL/6J マウスを NaCl 濃度 0.78%の普通食（NCD）、4.0%の高塩分食（NCD+NaCl）または NaCl 濃度 0.38%の高脂肪食（HFD）、4.0%の高脂肪高塩分食（HFD+NaCl）で 30 週飼育し、体重推移、摂餌量、飼料効率および 30 週時点での組織重量を比較検討した。摂餌開始後 25 から 27 週においてインスリン負荷試験、ブドウ糖負荷試験、ピルビン酸負荷試験を施行するとともに、ブドウ糖負荷試験施行時の血中インスリン濃度を ELISA 法により測定し比較検討した。膵 β 細胞の免疫組織学的検討を行い、摂餌開始後 30 週において膵島面積および数を比較検討した。また摂餌開始後 1 週において、単離膵島における mRNA 発現を real-time PCR 法を用いて比較検討した。

【結果】

NCD+NaCl 群は NCD 群と比較して体重、摂餌量および組織重量は同等であった。HFD+NaCl 群は HFD 群と比較して摂餌量の低下と飼料効率の低下を認め、体重増加が有意に抑制された（Fig.1A-C）。組織重量については肝臓重量の低下、精巣周囲脂肪組織重量の増加を認め、下肢筋、皮下脂肪組織および腸間膜脂肪組織の重量に差を認めなかった（Fig.1D-I）。HFD+NaCl 群は HFD 群と比較して肝臓および腓腹筋において脂肪沈着の減少を認めた。精巣周囲脂肪組織において脂肪細胞の大きさと TNF、F4/80 および Cd11c の遺伝子発現は同等であった。

糖代謝について NCD+NaCl 群は NCD 群と比較してインスリン負荷試験およびブドウ糖負荷試験において負荷後の血糖値は同等であったが、HFD+NaCl 群は HFD 群と比較してインスリン負荷試験における血糖値が有意に低く、ブドウ糖負荷試験における負荷後の血糖値が有意に高く、ブドウ糖負荷後 30 分における血漿インスリン濃度が有意に低値であった（Fig.2A-C）。ピルビン酸負荷試験において HFD 群と比較して HFD+NaCl 群は血糖値が高く、PEPCK の遺伝子発現亢進を認めた（Fig.2D-E）。

膵臓の免疫組織学的検討について 30 週時点で NCD+NaCl 群は NCD 群と比較して膵島面積および数は同等であったが、HFD+NaCl 群は HFD 群と比較して膵島面積および

数の減少を認めた（Fig.3A-C）。HFD 群は NCD 群と比較して Ki67 陽性の膵 β 細胞が増加したが、HFD+NaCl 群は NCD 群と比較して Ki67 陽性の膵 β 細胞の増加を認めず、HFD 群と比較して有意に減少した（Fig.3D）。

単離膵島において 1 週時点で HFD 群は NCD 群と比較して Ki67、Cyclin B1 および Cyclin D1 の遺伝子発現亢進を認めたが、HFD+NaCl 群では遺伝子発現亢進を認めなかった（Fig.4A-H）。

【考察】

本研究において、高脂肪高塩分食摂取は高脂肪食摂取と比較して、体重増加が抑制されインスリン感受性改善を認めるものの、インスリン分泌が低下することで耐糖能悪化を来す可能性が示唆された。また高脂肪高塩分食摂取は高脂肪食摂取と比較して高脂肪食によって生じる膵 β 細胞の増殖が抑制され、膵島の面積および数の減少を来す可能性が示唆された。

これまでにマウスにおいて高脂肪高塩分食摂取は高脂肪食摂取と比較して体重増加が抑制されることが報告されている。本研究では高脂肪高塩分食摂取において摂餌量の減少と飼料効率の低下を認めており、体重増加が抑制された要因と考えられた。また肝臓や腓腹筋における異所性脂肪沈着はインスリン抵抗性を増加させることが報告されている。本研究では高脂肪高塩分食摂取において高脂肪食摂取と比較して肝臓および腓腹筋において組織学的に脂肪沈着の減少を認めたことからインスリン感受性改善を来したと考えられた。

インスリン感受性改善を認めた一方で高脂肪高塩分食摂取は高脂肪食摂取と比較して耐糖能悪化を来した。高脂肪食摂取は肥満を来すが、肥満により生じるインスリン抵抗性を代償するために膵 β 細胞の増殖を来すことが知られている。高脂肪高塩分食摂取では高脂肪食と比較して 30 週時点において膵島の数および面積の減少を認め、また 26 週時点のブドウ糖負荷試験においてインスリン分泌低下を認めた。高脂肪高塩分食摂取では高脂肪食で認める膵 β 細胞の代償性増加が抑制されることでインスリン分泌低下を来して耐糖能が悪化する可能性が示唆された。加えて高脂肪高塩分食摂取は高脂肪食摂取と比較して膵臓の免疫組織学的検討および単離膵島における遺伝子発現の検討において Ki67 発現の低下を認めるとともに、単離膵島において細胞周期の進展に関わる Cyclin B1 および Cyclin D1 遺伝子発現の低下を認めた。食塩過剰摂取が高脂肪食摂取で認めた細胞周期進展を抑制する機序については未解明であるものの、高脂肪高塩分食は膵 β 細胞増殖に関連する遺伝子発現の抑制を介して膵 β 細胞増殖を抑制する可能性が示唆された。

【結語】

食塩過剰摂取は高脂肪食摂取下において高脂肪食摂取によって生じる膵 β 細胞の増殖を抑制し、インスリン分泌低下を来すことで耐糖能悪化に関与している。