

食餌組成の相違がインスリン作用に及ぼす影響

Influences of dietary composition on insulin action

北越香織* 押田芳治*、** 韓 艶清*
福典之* 佐藤祐造*、**

Kaori KITAKOSHI*, Yoshiharu OSHIDA*、**, Yanqing HAN*
Noriyuki FUKU*, Yuzo SATO*、**

This study was undertaken in order to investigate the influences of high-fat and high-fructose diets on insulin resistance. Female Wistar rats were fed high-fat, high-fructose diet or control chow diet ad libitum for 3wks. Insulin action was assessed with the euglycemic clamp (insulin infusion rate: 3.0 (L) and 30.0 (H) mU/kg BW/min). Blood glucose levels in all groups were kept constant during the euglycemic clamp. In the L-clamp, glucose infusion rate (GIR) in high-fat fed rats was decreased significantly, as compared with controls (4.7 ± 0.1 vs. 8.3 ± 0.1 mg/kg BW/min, $P < 0.001$). High-fructose feeding (3.4 ± 0.1 mg/kg BW/min) also attenuated GIR compared with controls ($P < 0.001$). In the H-clamp, GIR in high-fat fed rats was similar to that in high-fructose fed rats, but GIRs in these animals were significantly decreased (6.5 ± 0.4 , 6.4 ± 0.5 vs. 11.5 ± 0.4 mg/kg BW/min, $P < 0.001$). These results indicate that insulin resistance is induced by both high-fat and high-fructose feedings.

はじめに

近年我が国において、エネルギー摂取量に占める脂肪の比率が常に25%以上を示し、それに伴って炭水化物の比率が減少の一途にあるにもかかわらず、砂糖、果糖で代表される単純糖質の消費は増加傾向にある¹²⁾。このような食生活の変化は原発性肥満症、2型糖尿病患者の増加の一因と考えられる。

これらの疾患に共通する病態としてインスリン抵抗性が知られている。インスリン抵抗性は高インスリン血症を随伴し、高脂血症、高血圧症、冠動脈硬化症などの生活習慣病を惹起させることは周知の事実である^{13,6)}。したがって、インスリン抵抗性の発症、進展メカニズムの解明は、上述の生活習慣病の一次予防、二次予防を行う上で極めて重要と考える。

そこで今回、食餌組成の相違、具体的には高脂肪食、高果糖食がインスリン作用に及ぼす影響について、既報の euglycemic clamp⁴⁾⁹⁾ 法を用い検討した。

対象および方法

対象は6週齢のWistar系雌性ラット18匹であり、1週間の予備飼育後、以下の3群に分けた。すなわち、1) 対照(普通食)群、2) 総摂取エネルギーの59%が脂肪の高脂肪食群、3) 総摂取エネルギーの30%が果糖の高果糖食群である。ラットは室温20~22℃、12時間の明暗サイクル環境下で、各食餌および水を自由摂取させて個別にケージで飼育した。3週間後、16時間絶食させたラットを sodium pentobarbital (40mg/kg i.p.) で麻酔し、右頸静脈および左頸動脈にカテーテルを挿入した。右頸静脈に挿入したカテーテルはインスリンおよび20%グルコース溶液注入用であり、左頸動脈のカテーテルは血糖値および血漿インスリン濃度測定用に用いた。インスリン注入率が3.0 (L-clamp) および30.0 (H-clamp) mU/kg BW/minの2段階 euglycemic clamp 法⁴⁾⁹⁾ を、それぞれ90分間行った。

左頸動脈より10分ごとに採血して血糖値を測定し、空腹時レベルに維持されるようにグルコース溶液の注

* 名古屋大学大学院医学研究科健康スポーツ医学

** 名古屋大学総合保健体育科学センター

* Department of Sports Medicine, Graduate School of Medicine, Nagoya University

** Research Center of Health, Physical Fitness and Sports, Nagoya University

Table1 Body weight, blood glucose and insulin levels before and during the sequential euglycemic clamp procedure

Group	BW (g)	Blood glucose (mg/dl)			Insulin (μ U/ml)		
		Basal	3.0	30.0	Basal	3.0	30.0
Control	187 \pm 1.5	70 \pm 0.4	71 \pm 0.4	71 \pm 0.3	10 \pm 0.4	57 \pm 2.6	955 \pm 22.6
High Fat	212 \pm 1.1*	70 \pm 1.0	70 \pm 0.5	70 \pm 0.8	11 \pm 1.1	54 \pm 4.7	1028 \pm 50.1
High Fructose	205 \pm 0.6*	71 \pm 0.4	71 \pm 0.6	69 \pm 0.9	11 \pm 0.4	55 \pm 2.9	1148 \pm 108.4

Values are means \pm S.E. * : P<0.05 vs. control

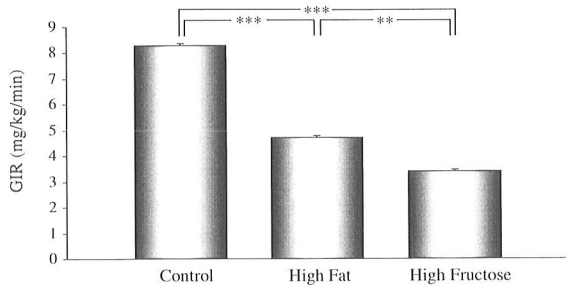


Fig.1 Glucose infusion rate (GIR) for the last 30 min during the sequential euglycemic clamp procedure (insulin infusion rate: 3.0mU/kg BW/min).
** P<0.01, *** p<0.001 vs. control.

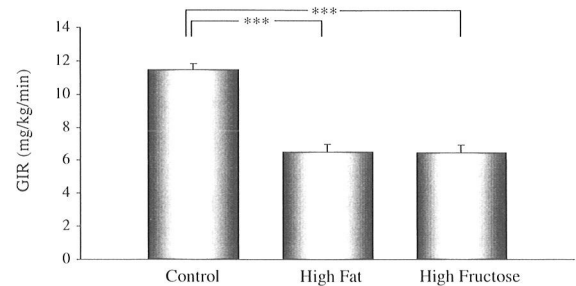


Fig.2 Glucose infusion rate (GIR) for the last 30 min during the sequential euglycemic clamp procedure (insulin infusion rate: 30.0mU/kg BW/min).
*** P<0.001 vs. control.

入速度を調節した。血糖値が安定した各 clamp の後半 30分間のグルコース注入率 (glucose infusion rate: GIR) を算出し、インスリン作用の指標とした。

血漿インスリン濃度は clamp 前、L-clamp および H-clamp 終了後の計 3 回行い、RIA 法にて測定した。

データは平均値 \pm 標準誤差で示し、統計処理は one-way analysis of variance (ANOVA) で行った。

結 果

1. 体重、血糖値および血漿インスリン濃度 (Table 1)

体重は、高脂肪食群および高果糖食群が対照群に比べ有意に高値を示した (212 \pm 1.1, 205 \pm 0.6 vs. 187 \pm 1.5 g, P<0.05)。高脂肪食群と高果糖食群の間に有意差を認めなかった。また空腹時の血糖値は各群とも 70 mg/dl 前後で有意差はなく、clamp 中もそのレベルに維持された。血漿インスリン濃度は空腹時において 10 μ U/ml 前後であり、L-clamp および H-clamp 終了時にはそれぞれ 55, 1000 μ U/ml に達し、いわゆる physiological hyperinsulinemia および supraphysiological hyperinsulinemia に至った。

2. GIR

L-clamp において、高脂肪食群は対照群に比較して有意に低値だった (4.7 \pm 0.1 vs. 8.3 \pm 0.1 mg/kg BW/min, P<0.001)。また高果糖食群 (3.4 \pm 0.1 mg/kg BW/min) は対照群に比べ有意に低く (P<0.001)、高脂肪食群よりもさらに低値を示した (P<0.01) (Fig. 1)。H-clamp においては、高脂肪食群および高果糖食群が対照群よりも有意に低値であった (6.5 \pm 0.4, 6.4 \pm 0.5 vs. 11.5 \pm 0.4 mg/kg BW/min, P<0.001) が、高脂肪食群と高果糖食群との間に有意差はなかった (Fig. 2)。

考 察

インスリン抵抗性は原発性肥満症、本態性高血圧症および 2 型糖尿病などでみられる病態であり、高脂肪食、高果糖食がインスリン抵抗性を引き起こす要因の 1 つになっている。その詳細なメカニズムは不明な点も少なくない。しかしながら、現在のところ高脂肪食によるインスリン抵抗性はインスリン受容体の tyrosine kinase 活性の低下によらず⁵⁾、むしろ PI-3 kinase 以降のインスリンシグナル異常に由来するグルコース取り込み低下と考えられている⁸⁾。また近年、

細胞膜リン脂質の組成変化によっても誘発され、骨格筋細胞膜のリン脂質における長鎖 ω 3脂肪酸の割合がインスリン作用に影響を及ぼすこと¹⁾、さらに骨格筋のUCP (uncoupling protein) 2 および UCP 3 の過剰な発現がインスリン抵抗性に関係していること¹⁰⁾などが報告されている。

一方、高果糖食は高中性脂肪血症を招き⁷⁾、遊離脂肪酸 (FFA) の β 酸化を亢進させ、その結果 glucose-FFA cycle によりグルコース利用が低下すると言われている。

また本研究では、インスリン感受性の指標となる L-clamp での GIR において、高果糖食群が高脂肪食群に比べ有意に低値であった。最近我々は、インスリン抵抗性改善剤である troglitazone を高脂肪食および高果糖食の両群に与えたところ、高脂肪食群ではインスリン抵抗性の改善は認められなかったが、高果糖食群では有意に改善した (未発表データ)。すでに Olefsky らのグループも同様な知見を報告している^{2,3)}。したがって高脂肪食と高果糖食ではそのインスリン抵抗性発症機構に相違がある可能性も示唆される。

いずれにしても、高脂肪食、高果糖食ともインスリン抵抗性を招くことは明らかであり、今後食生活によってもたらされる種々の生活習慣病のモデルとして利用する価値は高いと思われる。

参考文献

- 1) DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14: 173-94, 1991
- 2) Khourshed M, Miles PDG, Lee M-K, Moossa AR, Olefsky JM. Metabolic effects of troglitazone on fat-induced insulin resistance in the rat. *Metabolism* 44: 1489-94, 1995
- 3) Lee M-K, Miles PDG, Khourshed M, Gao K-M, Moossa AR, Olefsky JM. Metabolic effects of troglitazone on fructose-induced insulin resistance in the rat. *Diabetes* 43: 1435-39, 1994
- 4) Li L, Oshida Y, Yamanouchi K, Johansson BL, Wahren J, Sato Y. Rat C peptide I and II stimulate glucose utilization in STZ-induced diabetic rats. *Diabetologia* 42: 958-64, 1999
- 5) Özel B, Youngren JF, Kim JK, Goldfine ID, Sung CK, Yoon JH. The development of insulin resistance with high fat feeding in rats does not involve either decreased insulin receptor tyrosine kinase activity or membrane glycoprotein PC-1. *Biochem Mol Med*. 59: 174-81, 1996
- 6) Reaven GM. Role of insulin resistance in human diabetes. *Diabetes* 37:1595-607, 1988
- 7) Thorburn AW, Stolien LH, Jenkins AB, Khouri S, Kraegen EW. Fructose-induced in vivo insulin resistance and elevated plasma triglyceride levels in rats. *Am J Clin Nutr* 49: 1155-63, 1989
- 8) Usui I, Takakta Y, Imamura T, Morioka H, Sasaoka T, Sawa T, Ishihara H, Ishiki M, Kobayashi M. Fatty acid induced insulin resistance in rat-1 fibroblasts overexpressing human insulin receptors: impaired insulin-stimulated mitogen-activated protein kinase activity. *Diabetologia* 40: 894-901, 1997
- 9) Yang WP, Oshida Y, Wu W, Sato J, Ohsawa I, Sato Y. Effect of daily voluntary running on in vivo insulin action in rat skeletal muscle and adipose tissues as determined by the microdialysis technique. *Int. J. Sports Med.* 16: 99-104, 1995
- 10) Samec S, Seydoux J, Dulloo AG. Post-starvation gene expression of skeletal muscle uncoupling protein 2 and uncoupling protein 3 in response to dietary fat levels and fatty acid composition: a link with insulin resistance. *Diabetes* 48: 436-41, 1999
- 11) Storlien LH, Jenkins AB, Chisholm DJ, Pascoe WS, Khouri S, Kraegen EW. Influences of dietary fat composition on development of insulin resistance in rats. *Diabetes* 40: 280-89, 1991
- 12) 厚生統計協会. 国民衛生の動向. 45: 101-11, 1998

(1999年12月5日受付)

