

## 高果糖食負荷ラットにおける eicosapentaenoic acid (EPA) の インスリン抵抗性抑制効果

大学院医学系研究科

健康社会医学専攻 健康増進医学講座 健康・スポーツ医学分野

博士課程 4年 夏目 有紀枝

指導教員 押田 芳治

### 【目的】

EPAは魚油に多く含まれるn-3系多価不飽和脂肪酸で、血中脂質改善効果、抗炎症作用を有することで知られているが、近年、糖尿病モデルや高脂肪食負荷モデルなどの動物においてインスリン抵抗性改善効果も報告されている。果糖は甘味料としてジュースや菓子類などの食品に多用されており、その過剰摂取が肥満やインスリン抵抗性を誘発するとして近年問題視されている。これまで高果糖食負荷モデルのインスリン抵抗性に対するEPA単独の効果は検証されていないため、本研究では、高果糖食負荷ラットに生じるインスリン抵抗性および代謝異常に対するEPAの効果を検討し、そのメカニズムを明らかにすることを目的とした。

### 【方法】

Wistar/ST系雄性ラットを与える餌により、1) 普通食、2) 高果糖食、3) 高果糖食+EPA、の3群に分けた。EPAは重量比で6%投与した。高果糖食には対照として、EPAを含まないコーン油を6%添加した。EPAのインスリン作用に対する影響は、経口ブドウ糖負荷試験(OGTT、ブドウ糖2g/kg BW)、インスリン負荷試験(ITT、インスリン0.5 IU/kg BW)、低濃度(3mU/kg/min)および高濃度(30mU/kg/min)の正常血糖インスリンランプ試験により評価した。解剖時に下大静脈よりインスリン(0.5 IU/kg BW)を注射し、3分後に採取したヒラメ筋および腓腹筋を用いて、ウエスタンブロットイング法によりシグナル分子を解析した。

### 【結果】

餌の摂取カロリーと体重に差は見られなかったが、体重あたりの精巢上体周囲脂肪量は、高果糖食群で有意に増加し、EPA投与群では普通食群と同等レベル以下に抑制された。OGTTの血糖値とインスリン値は、EPA投与群が低値傾向を示し、松田とデフロンズの式を用いて

計算したインスリン感受性指数は、高果糖食群(70.06±9.75)に比べEPA投与群(107.08±7.04)で有意な高値が示された。ITTでは、EPA投与群で血糖値変化率が増加した。インスリンランプ試験から得られたグルコース注入率(GIR)は、普通食群(低濃度8.73±0.44、高濃度35.56±0.71)に対し、高果糖食群(低濃度4.65±0.95、高濃度29.71±1.65)で有意に低下したが、EPA投与群(低濃度8.01±1.31、高濃度35.71±1.92)で有意な低下抑制効果が認められた。

シグナル解析では、GLUT4のタンパク量はヒラメ筋・腓腹筋ともに差はなかった。Aktのリン酸化は、腓腹筋ではセリンおよびスレオニン残基のリン酸化が高果糖食群に比べEPA投与群で有意に亢進したが、ヒラメ筋ではEPAの効果は示されなかった。腓腹筋では、MAPKファミリーであるErkとp38のタンパク当たりのリン酸化が有意に低下した。

### 【考察】

インスリン感受性指数が高果糖食群に比べEPA投与群で有意な高値を示したことから、EPAには全身のインスリン感受性改善作用があることが考えられる。ランプ試験に高濃度インスリンを用いた場合、肝臓での糖新生が抑制されるため、GIRは骨格筋のインスリン抵抗性の指標とすることができる。本研究により、全身ならびに骨格筋の高果糖食誘発インスリン抵抗性に対しEPAが抑制効果を発揮することが明らかとなった。インスリンシグナルの下流にあるAktは、腓腹筋においてEPAによるリン酸化亢進が認められた。MAPKファミリーのリン酸化は、IRS-1のセリン残基をリン酸化することでインスリンシグナルを抑制することが報告されている。腓腹筋において、Erkとp38 MAPKのタンパク当たりのリン酸化が低下した。EPAによる骨格筋の糖取込み増加には、これらのシグナル分子の活性が関与している可能性がある。