

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：34605

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25750370

研究課題名(和文) 急激な血糖変動によるラットの異常行動に関する栄養学的検討

研究課題名(英文) Nutritional effects of the blood glucose change and the abnormal behavior in rats

研究代表者

村木 悦子 (Muraki, Etsuko)

畿央大学・健康科学部・准教授

研究者番号：80369157

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：うつ病と低血糖症状は類似していることが報告されている。また糖尿病および耐糖能異常患者ではうつ病の合併が多く見られ、さらにうつ病患者においても糖尿病や耐糖能異常が合併しやすいことが報告されている。本研究では耐糖能異常および糖代謝異常に伴う、気分障害等の精神神経疾患発症メカニズムを解明するために、うつ病患者の血糖変動や気分症状等への影響と、急激な血糖変動を誘起させたラットの行動変化と内分泌への影響について検討した。その結果、うつ病患者では耐糖能異常と低血糖時の中枢神経症状がみられたが、血糖変動させたラットでは異常行動や内分泌への大きな影響は見られなかった。

研究成果の概要(英文)：It is reported that the hypoglycemia is similar to depression. And it is reported in the patients with diabetes and impaired glucose tolerance to be easy to have depression. Furthermore, it is easy to have diabetes and impaired glucose tolerance in the patients with depression. In this study, I elucidate glucose tolerance and abnormality of the carbohydrate metabolism and relations of the psycho-neurologic disease. Therefore I examined the blood glucose change and effect on mood symptoms in patients with depression. And I examined effect on behavior change and internal secretion in the rat with a sudden blood glucose change. As a result, glucose tolerance and the central nerve symptom at impaired hypoglycemia were found in the patients with depression. However, the rat that blood glucose made it fluctuate had few effect on abnormal behavior and internal secretion.

研究分野：臨床栄養学

キーワード：耐糖能異常 異常行動 精神神経疾患

1. 研究開始当初の背景

気分障害や統合失調症などの精神神経疾患患者における2型糖尿病発症率は、健常者に比べて高いことが報告されているが (Nuevo R et al. J Clin Psychiatry 2011、Mai Q et al. BMC Med 2011)、我が国の精神神経科領域では、未だに明確な栄養・食事療法は確立されておらず、ヒト実験のみならず、細胞や動物実験においても、詳細な研究結果が待たれている。

2. 研究の目的

本研究では、糖尿病(高血糖)や低血糖症のような耐糖能異常および糖代謝異常に伴う、気分障害等の精神神経疾患発症メカニズムを、糖脂質代謝を中心に、ヒト観察研究とグルコースおよびインスリンを投与することによって急激に血糖値を変動させたラットを用いた動物研究によって明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 気分障害患者における5時間糖負荷試験: 糖尿病診断基準に合致する者を除外した健常者6名、気分障害患者12名の計18名を対象に、約12時間の絶食下で75gのグルコースを経口より負荷した。グルコース負荷前および負荷後30分~300分の体温、血圧、脈拍の測定、気分症状(JUMACL)・低血糖症状(EHS)の評価、採血、採尿を行った。なお、気分障害は、米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル及び、精神疾患簡易構造化面接法に基づいて診断し、うつ病調査票(CES-D)にて確認を行った。

(2) 急激な血糖変動による異常行動ラットの作成

経口グルコース負荷による血糖変動

毎日定時に経口よりグルコース負荷(1.5mg/g rat)を投与して1ヶ月間標準食(AIN-93G)で飼育した後、ラットの行動観察と経口グルコース負荷試験、インスリン負荷試験を行って、ラットの異常行動と耐糖能を検討した。

高脂肪・ショ糖食と経口グルコース負荷の併用による血糖変動

高脂肪・高ショ糖食(50%脂質エネルギー比、25%ショ糖エネルギー比)で1ヶ月間飼育し、毎日定時に経口よりグルコース負荷(1.5mg/g rat)を行い、と同様の検討を行った。

グルコースおよびインスリンの腹腔内投与による血糖変動

毎日定時に腹腔よりグルコースおよびインスリンを交互に投与して1ヶ月間標準食(AIN-93G)で飼育し、と同様の検討を行った。

4. 研究成果

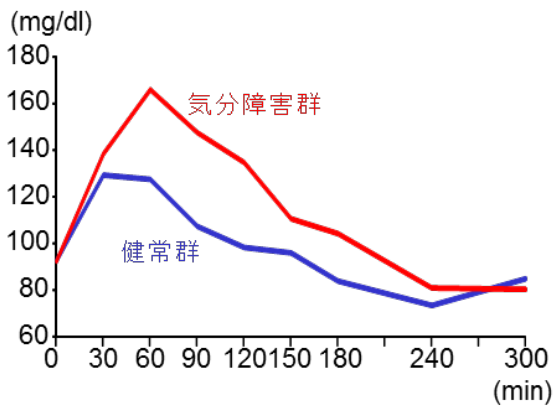
(1) 対象の属性は、健常群は男性2名、女性4名で、平均年齢は40.3±11歳、気分障害群は男性4名、女性8名で、平均年齢は46.1±13歳だった。解析結果より、血糖値は健常群に対して気分障害群において有意に高値で推移した(Fig.1)。また、血糖値の変動幅を示す標準偏差(SD)も、健常群に対して気分障害群において有意に高値を示した(Fig.2)。低血糖症状と気分症状の経時変化では、気分症状は両群ともあまり大きな変化はみられなかったが、低血糖症状の中樞神経症状のみ、健常者群に対して気分障害群において有意に高値で推移した(Fig.3)。中枢神経症状10項目のうち、「集中できない」、「だるい」、「しゃべりづらい」の項目で、健常者に対して気分障害群で高値を示した。気分障害群には、薬物治療を行っている対象者と行っていない対象者が含まれているが、いずれも同様の結果が見られたことから、本研究結果への薬物の影響は除去できると考えられる。今回の試験では被験者数が非常に少ないため、被験者数を増やして再度検討する必要があるが、現段階では気分障害患者は健常者より食後の血糖値が上がりやすく、血糖変動も大きいことが示唆された。

(2) (1)において、気分障害患者では血糖値が上がりやすかったことから、本実験では経口グルコース負荷によって血糖変動を誘起させる実験を行った。インスリン負荷試験では、両群に有意な差がみられた(Fig.4)が、経口グルコース負荷試験およびオープンフィールドによる行動試験においては、両群に有意な差はみられなかった。

また、(1)において、血糖値の上がりやすい気分障害患者の食事調査をしたところ、糖質および脂質の過剰摂取がみられたことから、高脂肪・高ショ糖食と経口グルコース負荷によって血糖変動を誘起させる実験を行った。経口グルコース負荷試験ではコントロール群に対して、高脂肪・高ショ糖食群でわずかな血糖上昇がみられ(Fig.5)、インスリン負荷試験ではコントロール群に対して、高脂肪・高ショ糖食群で、血糖値は有意に高値で推移した(Fig.6)。しかしながら、オープンフィールドによる行動試験においては両群に有意な差はみられなかった。

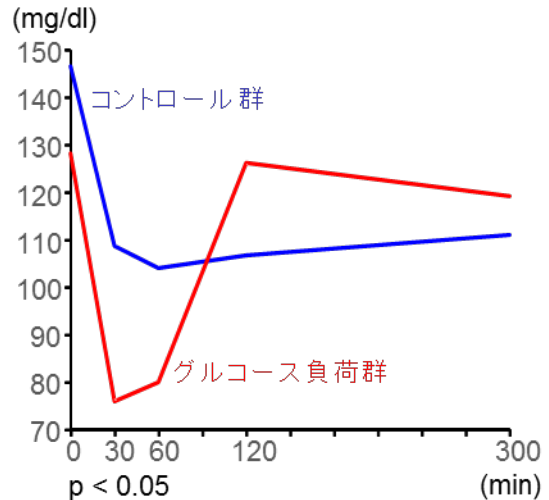
さらに(1)において、気分障害患者では血糖値の変動幅も大きかったことから、腹腔からのグルコースおよびインスリン投与によって、大幅な血糖変動を誘起させる実験を行った。経口グルコース負荷試験では両群に有意な差はみられなかったが、インスリン負荷試験の血糖値は、コントロール群に対して投与群で、有意に高値で推移した(Fig.8)。しかしながら、血漿中のインスリンレベルは、いずれの時間において、両群に有意な差はみられなかった。さらにオープンフィールドによる行動試験においては、コントロール群に

対して投与群で、わずかながら移動距離が減少した。



p < 0.05 (Repeated-measurement ANOVA)

Fig.1 グルコース負荷後の血糖推移



p < 0.05 (Repeated-measurement ANOVA)

Fig.4 インスリン負荷後の血糖推移

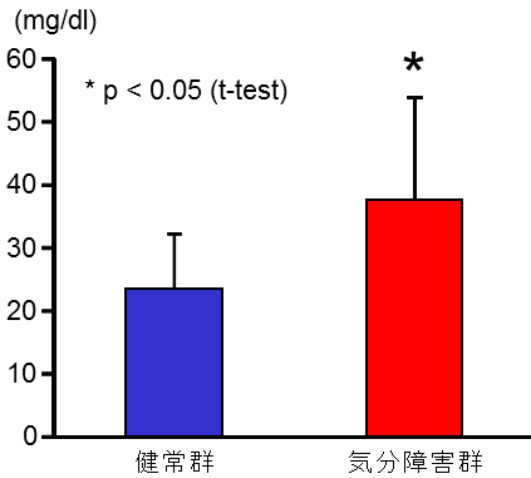


Fig.2 血糖変動(SD)

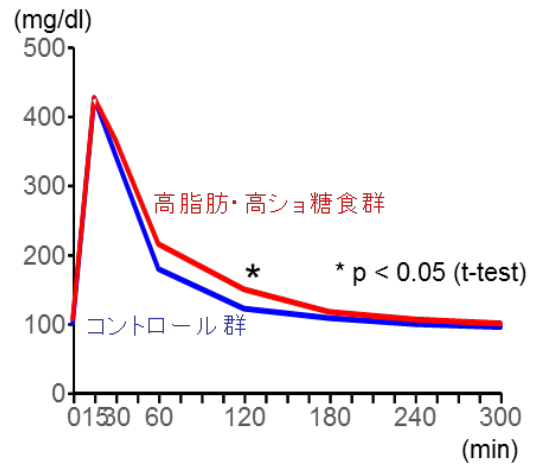
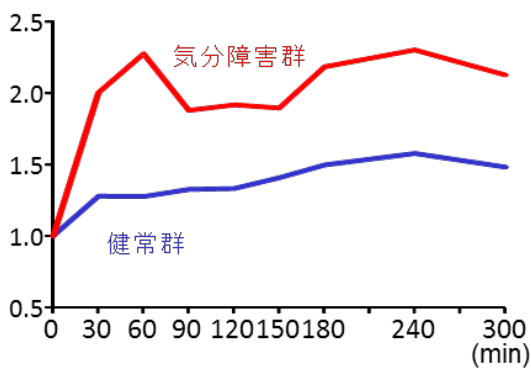
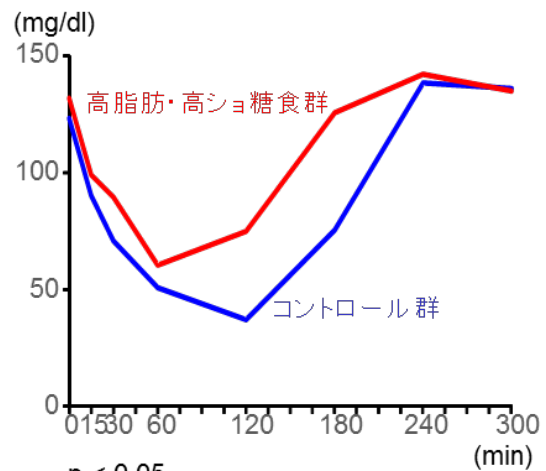


Fig.5 グルコース負荷後の血糖推移



p < 0.05 (Repeated-measurement ANOVA)

Fig.3 中枢神経症状の推移(相対値)



p < 0.05 (Repeated-measurement ANOVA)

Fig.6 インスリン負荷後の血糖推移

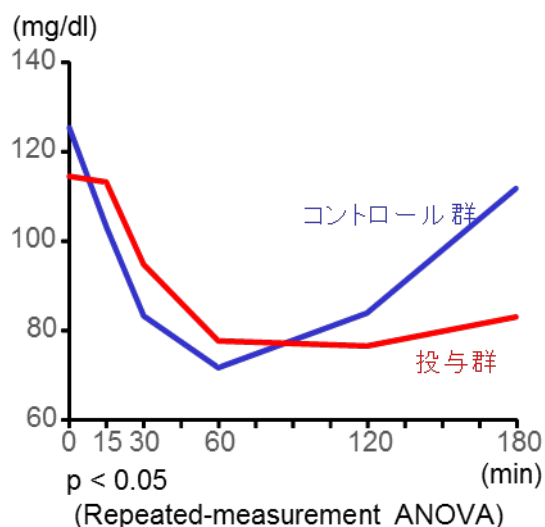


Fig.7 インスリン負荷後の血糖推移

以上のことから、すでに気分障害が発症している患者においては、血糖の急激な変化がみられ、血糖の急激な変化が気分障害に何らかの影響を与えていることが示唆されたが、正常なラットにおいて、急激な血糖変動を起こさせても、気分障害様行動をとらないことが考えられた。しかしながら、インスリンの腹腔内投与によって低血糖を誘起した場合、グルカゴンやコルチゾールなどが分泌されて、すぐに元の血糖値に戻る事が考えられるため、高インスリン血症を起こす様な糖尿病および耐糖能異常の状態での検討が必要であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計1件)

村木悦子、横田悠季、服部功太郎、瀬川和彦、功刀浩、吉田寿美子、気分障害患者を対象とした5時間耐糖能試験における血糖変動の予備的検討、第17回日本病態栄養学会年次学術集会、2014年1月11日、大阪国際会議場

6. 研究組織

(1)研究代表者

村木 悦子 (MURAKI ETSUKO)
畿央大学・健康科学部・准教授
研究者番号：80369157