

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月14日現在

機関番号：47701

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22500650

研究課題名（和文）分子基盤に立脚する栄養指導を目指した
糖尿病腎症低タンパク食事療法の効果機序解明

研究課題名（英文）To elucidate effects of a low-protein diet under molecular levels,
aiming at constructing the nutrition education.

研究代表者

有村 恵美（ARIMURA EMI）

鹿児島県立短期大学・生活科学科・助教

研究者番号：40552964

研究成果の概要（和文）：

糖尿病腎症患者の増加は顕著で、透析導入患者増加の主要因である。糖尿病食事療法は、炭水化物を抑えるあまり高たんぱく質食である。このような高たんぱく食が腎症増加の一要因ではないかと考え、たんぱく質が2型糖尿病腎機能・糖代謝に及ぼす影響について検討した。その結果、同じエネルギー量・脂質量下において低たんぱく高炭水化物食は、高たんぱく低炭水化物食より腎機能だけではなく糖代謝に対しても有効であった。

研究成果の概要（英文）：

Patients with diabetic nephropathy (DN) is increased remarkably, leading to the increased number of patients with dialysis as a primary cause. Diet therapy for diabetes is high-protein diet, leading to restriction of carbohydrate. Thus, the increased numbers of DN might be related to the diet therapy. We examined how dietary protein contents affect renal manifestations and glucose levels under diabetes conditions. Under the same content of energy and fat, a diet composed of low-protein and high-carbohydrate improved more on not only the renal manifestations but also the carbohydrate metabolism, compared to a diet composed of high-protein and low-carbohydrate.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
22年度	1,900,000	570,000	2,470,000
23年度	800,000	240,000	1,040,000
24年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：複合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学、応用健康科学

キーワード：栄養指導、食事療法、糖尿病、糖尿病腎症、食事たんぱく質、動物モデル、インスリン分泌不全、レプチン受容体

1. 研究開始当初の背景

戦後、日本人の食生活は大きく変化をし、炭水化物減少、植物性たんぱく質減少、食物繊維総量減少した。逆に動物性たんぱく質増加、脂質量増加した。このような食生活の変化が糖尿病・糖尿病腎症・透析患者増

加の一要因と言われている。しかし、現在の糖尿病食事療法は、炭水化物を抑えるあまり高たんぱく食である。また、腎症食切り替えと同時に低たんぱく食となり、困惑する症例が多い。腎症発症前の高たんぱく食が糖尿病腎症増加・透析増加の一

因と考えられた。糖尿病と診断された時点より糖尿病腎症予防のためにたんぱく質を抑えた食事にすべきだと考える。

- (1) 糖尿病腎症患者増加
 - ① 透析導入患者の主要因
 - ② 透析導入後の生命予後不良
- (2) 糖尿病食事療法の問題点
 - ① 炭水化物を抑えるあまり高たんぱく食
 - ② 食品交換表と糖尿病治療ガイドの不整合
 - ③ 腎症食への切り替え時期
 - ④ 糖尿病食と糖尿病腎食の差異
 - ⑤ 患者のコンプライアンス
- (3) 食事療法臨床研究の問題点
 - ① 二重盲検試験困難
 - ② 長期介入試験困難
 - ③ 薬物併用例大半で食事療法単独での効果解明困難
 - ④ 分子レベルでの解析困難

2. 研究の目的

分子基盤に立脚する栄養指導を目指した糖尿病腎症低タンパク食事療法の効果機序解明

- (1) 現在の糖尿病食事療法・栄養指導が適切かどうか
 - ① 同じエネルギー量、同じ脂質量下で、低たんぱく高炭水化物食と高たんぱく低炭水化物食の糖代謝、腎機能へ及ぼす影響

3. 研究の方法

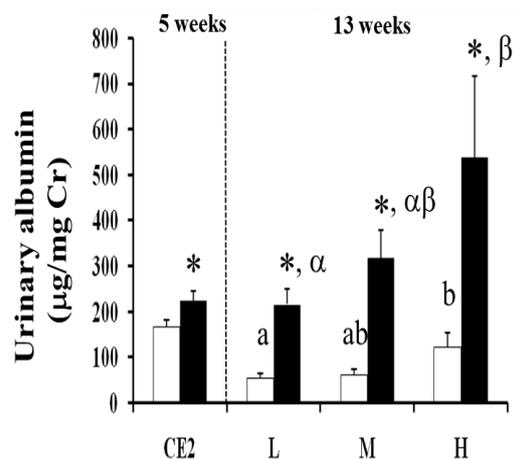
- (1) 4週令雄性2型糖尿病モデルマウス(*db*マウス:レプチン受容体欠損マウス)と野生型マウス(*C*マウス)を用い、たんぱく質エネルギー比率別(L食:12%, M食:18%, H食:24%)の特殊食(エネルギー量・脂質量一定)で8週間飼育し比較検討した(自由摂食実験)。
- (2) 4週令雄性 *db*マウスと *C*マウスを用い、たんぱく質エネルギー比率別(L食:12%, H食:24%)の特殊食(エネルギー量・脂質量一定)で10週間飼育し比較検討した(*dbL*マウスと *dbH*マウス:ペアーフエッド実験)。
- (3) 4週令雄性 *db*マウスと *C*マウスを用い、たんぱく質エネルギー比率別(L食:12%, H食:24%)の特殊食(エネルギー量・脂質量一定)で2週間メタボリックケージで飼育し比較検討した(CLマウスと

*dbL*マウス、*dbH*マウス:ペアーフエッド実験)。

- (4) 4週令雄性 *db*マウスと *C*マウスを用い混合液負荷試験・プロリン負荷試験を実施した。混合液負荷試験は、摂取食餌実験で用いたH食、L食の組成(エネルギー量・脂質量一定)から、脂質はリノール酸を用い、糖質はマルトース、可溶性スターチを用い、たんぱく質はアミノ酸としてプロリンを用いた。投与量は混合液負荷試験 2.5g/kg、プロリン負荷試験 1.0g/kgとした。血糖値測定時間は、投与前から投与後300分までとした。

4. 研究成果

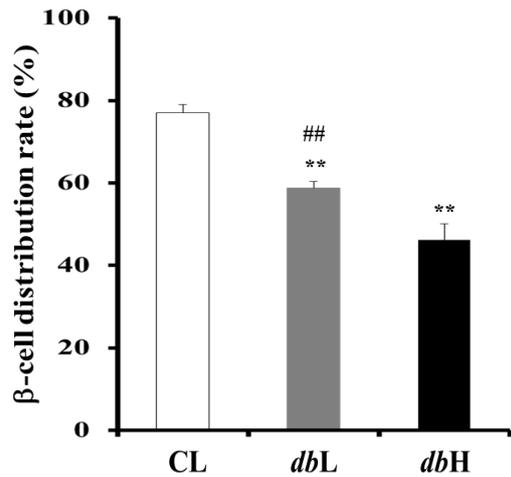
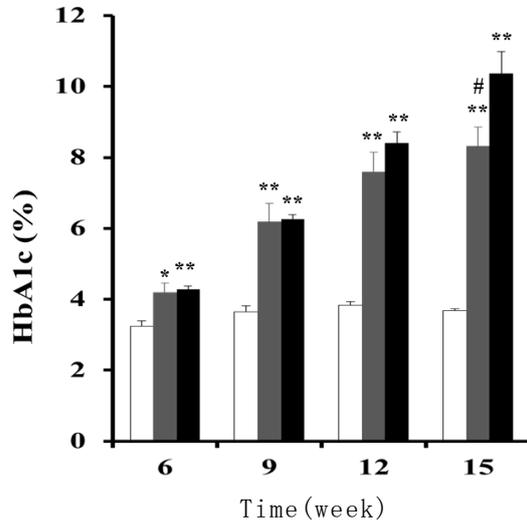
- (1) 野生型マウスにおいて(自由摂食条件でも摂食量に差がなかった)、高たんぱく食による腎臓に対する悪影響(尿中アルブミン排泄増、腎肥大、組織変化、レニン・アンジオテンシン系:RAS系遺伝子発現の亢進)が認められた。*db*マウスにおいて、自由摂食条件では、食事たんぱく質含有量が多い程、有意に総摂食量・摂水量が多く、腎臓に対する悪影響(尿中アルブミン排泄増、腎肥大、組織変化)、糖代謝に対する悪影響(空腹時血糖値高値、尿糖高値)が大きかった。2型糖尿病腎症発症・進展に及ぼす食事たんぱく質量の影響について解析が可能なマウスモデルを確立した。



□ *C*マウス ■ *db*マウス

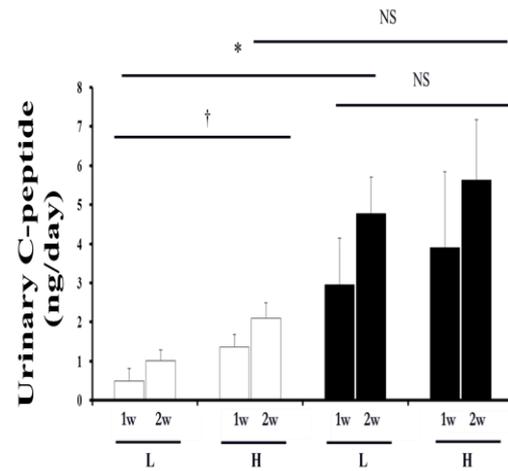
* $P < 0.05$ 対 *C*マウスの同じ食事群
同じ遺伝子型の異なる食事間の比較は、
同じ記号を有する場合は、有意差ない。

(2) *db* マウスにおいて、ペアーフエッド条件では、高たんぱく食による糖代謝に対する悪影響（HbA1c 高値、空腹時血糖値高値、尿糖高値、膵島 β 細胞比率低値）が認められた。



□ CL マウス
 ■ *dbL* マウス ■ *dbH* マウス
 ** $P < 0.01$ 対 CL マウス
 * $P < 0.05$ 対 CL マウス
 ## $P < 0.01$ 対 *dbH* マウス
 # $P < 0.05$ 対 *dbH* マウス

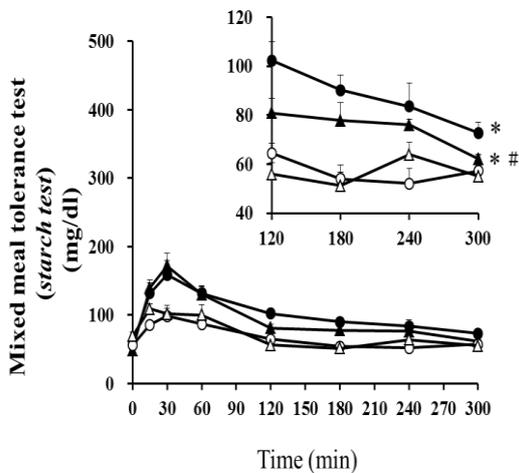
(3) 野生型マウスにおいて（自由摂食条件でも摂食量に差がなかった）、CL 食群では、尿中 C ペプチド、尿中アルブミン定量は、CH 食群に比べて有意に低値を示した。*db* マウスにおいて、メタボリックケージ・ペアーフエッド条件では、*dbL* 食群では、摂水量、尿量、尿糖定量、尿中アルブミン定量、腎臓重量は、*dbH* 食群に比べて有意に低値を示した。摂水量と尿量には高い正相関 ($r = 0.98$) を認めた。糖尿病早期において、低たんぱく食が腎機能悪化抑制だけではなく、糖代謝悪化も抑制する可能性が示唆された。



□ C マウス ■ *db* マウス
 * $P < 0.05$ 対 C マウス
 † $P < 0.05$ 対 CH マウス

(4) 120～300 分間において、混合液(マルトース) 負荷試験では、db マウス間において有意差はなかったが、混合液(可溶性スターチ) 負荷試験では、dbL 群は dbH 食群に比べて有意に低値を示した。プロリン負荷試験では、120～300 分間において、db・C マウスともに、プロリン投与群は水投与群に比べて有意に高値を示した。

用いる炭水化物によって血糖に異なる影響が生じる可能性が示された。また、用いるアミノ酸によって、投与後、血糖値が高まる可能性が示唆された。



△CL マウス ○CH マウス
 △ dbL マウス ● dbH マウス
 * P<0.05 対 C マウス
 # P<0.05 対 dbH マウス

【考察】

同じエネルギー量・同じ脂質量下において、低たんぱく高炭水化物食の方が、高たんぱく低炭水化物食より腎機能悪化抑制だけではなく、糖代謝悪化を抑制する可能性が示唆された。この結果は、日本の食生活の歴史と合致している。

現在の糖尿病食事基準は、糖尿病腎症第2期(微量アルブミン尿期)においてもたんぱく質量 1.0～1.2g/kg/day と健常人の推奨量 0.9g/kg/day(日本人の食事摂取基準)より高い設定である。糖尿病自体がCKD(慢性腎疾患)のハイリスク群であることから、糖尿病と診断された時点より健常人よりたんぱく質を抑える栄養指導へ改善すべきだと考えられた。糖尿病食事基準を改定することで、糖尿病腎症患者、透析患者減少、医療費削減すると考えられた。

今後は、糖尿病3大合併症の糖尿病網

膜症におけるたんぱく質の及ぼす影響について検討し、糖尿病網膜症の栄養指導法開発に向けて科学的エビデンスを構築したい。

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)

[雑誌論文] (計3件)

① Emi Arimura, Masahisa Horiuchi, Hiroaki Kawaguchi, Noriaki Miyoshi, Kohji Aoyama, Toru Takeuchi, Low-protein diet improves blood and urinary glucose levels and renal manifestations of diabetes in C57BLKS-db/db mice, *European Journal of Nutrition*, 査読有、Vol.52(2)、2013、813-824

DOI:10.1007/s00394-012-0387-4

② Ka-ihiro Takeishi, Masahisa Horiuchi, Hiroaki Kawaguchi, Yoshiki Deguchi, Hiroyuki Izumi, Emi Arimura, Satoshi Kuchiwa, Akihide Tanimoto, Toru Takeuchi, Acupuncture improves sleep conditions of minipigs representing diurnal animals through an anatomically similar point to the acupoint(GV20)effective for humans, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 査読有、2012:472982、2012

DOI:10.1155/2012/472982

③ Haruko Takeshita, Masahisa Horiuchi, Kimiko Izumo, Hiroaki Kawaguchi, Emi Arimura, Kohji Aoyama, Toru Takeuchi, Long-term voluntary exercise, representing habitual exercise, lowers visceral fat and alters plasma amino acid levels in mice, *Environmental Health and Preventive Medicine*, 査読有、Vol.17(4)、2011、275-284

DOI:10.1007/s12199-011-0249-3

[学会発表] (計8件) うち招聘講演2件

① Emi Arimura, Low-protein diet improves blood and urinary glucose levels and renal manifestations of diabetes in C57BLKS-db/db mice, 4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes, 2012年11月25日、Kyoto International Conference Center (京都府)

② 有村恵美、食事療法の意義～合併症発症・進展予防へ向けて～、第27回糖尿病合併症学会・第18回日本糖尿病眼学会総会合同学会(招聘講演)、2012年11月3日、

アクロス福岡（福岡県）

- ③有村恵美、低たんぱく食が2型糖尿病の糖代謝・腎機能に及ぼす影響について、第82回日本衛生学会学術総会、2012年3月25日、京都大学（京都府）
- ④有村恵美、低たんぱく食が2型糖尿病の糖代謝・腎機能に及ぼす影響：dbマウスを用いた解析、第15回日本病態栄養学会年次学術集会、2012年1月15日、国立京都国際会館（京都府）
- ⑤有村恵美、低蛋白食が2型糖尿病の糖代謝・腎機能に及ぼす影響について、第23回日本糖尿病性腎症研究会、2011年12月3日、ベルサーチ神田（東京都）
- ⑥有村恵美、タンパク質摂取量と腎機能・糖代謝の関わり：dbマウス（2型糖尿病モデル）を用いた解析、第14回日本病態栄養学会年次学術集会（招聘講演）、2011年1月16日、パシフィコ横浜（神奈川県）
- ⑦有村恵美、蛋白質量が2型糖尿病腎症発症・進展に及ぼす影響：マウスモデル確立と機序解明、第22回日本糖尿病性腎症研究会、2010年12月5日、東京慈恵医科大学（東京都）
- ⑧有村恵美、食事タンパク質量が2型糖尿病腎症発症・進展に及ぼす影響：マウスモデル確立と機序解明、第53回日本腎臓学会学術総会、2010年6月17日、神戸国際会議場（兵庫県）

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

○取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.k-kentan.ac.jp/>

<http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~eis/ei001/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

有村 恵美 (ARIMURA EMI)

鹿児島県立短期大学・生活科学科・助教
研究者番号：40552964

(2) 研究分担者

堀内 正久 (HORIUCHI MASAHISA)

鹿児島大学・医歯（薬）学総合研究科・教授

研究者番号：50264403

(3) 連携研究者

川口 博明 (KAWAGUCHI HIROAKI)

鹿児島大学・獣医学部・准教授
研究者番号：60325777