

平成22年5月31日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2009

課題番号：20700604

研究課題名（和文） クロムの体内動態に関する基礎的研究

研究課題名（英文） Study on disposition and balance of chromium

研究代表者

三田 有紀子（MITA YUKIKO）

椋山女学園大学・生活科学部・講師

研究者番号：00410613

研究成果の概要（和文）：本研究では、クロムと糖尿病の関連性を明らかにするために、血糖値変動が生体内クロム動態に及ぼす影響を検討した。また、ヒトにおけるクロム必要量には不明な点が多いため、健常若年女性を対象とした出納試験を行った。その結果、体内クロム動態は一時的な高血糖状態では変化せず、高血糖状態が数日継続することで尿中クロム濃度および排泄量の変動が認められた。出納試験では、生活習慣や食生活の内容が出納の正負に影響していることが推察された。

研究成果の概要（英文）：The urinary Cr excretion in the STZ-treated mice on day 3 after STZ injection was approximately 50% lower than those of control. The renal Cr concentrations in STZ-treated mice were significantly higher than those in controls. The serum Cr concentration in cannulated rats did not change with STZ treatment and serum glucose level. In Japanese healthy young women, the effect on Cr balance was caused in the lifestyle and diet.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,200,000	660,000	2,860,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：生活科学・食生活学

キーワード：クロム、微量元素、血糖値、ICP-MS、尿中排泄量、体内クロム分布、出納試験、食事摂取基準

1. 研究開始当初の背景

クロムが欠乏すると糖尿病様の耐糖能異常が起こることが明らかになって以来、クロムは糖代謝や脂質代謝に関与する必須微量元素として認識されてきた。わが国では、日本人の食事摂取基準（2005年度版）においてクロムの推定平均必要量と推奨量が暫定値として設置された。しかしながら、食品中や生体内のクロムは極微量であり、測定時に汚染されやすいことから、正確に測定することが困難である。また、近年ライフスタイルや食生活の劇的な変化に伴い様々な必須微量元素の欠乏症が問題視されている中で、クロムの欠乏症が日常生活において現れるかどうか現在までに確認されていない。このようなことから、クロムの生体内での役割やメカニズムなど不明な点が多く残されており、クロムの必要量が年齢、性別、病態、生活習慣などによって変化するのかどうか十分明らかにされていない。

これまでの研究において、高脂肪食で糖尿病にした **KK-A^y** マウスにおいて血漿中クロム濃度と尿中クロム排泄量が増加して腎臓中クロム濃度が低下することを確認し、また、1型糖尿病モデルである **STZ** マウスにおいても高血糖を惹起してまもなく血漿中クロム濃度の上昇と腎臓中クロム濃度の低下が認められている。先行研究においても、2型糖尿病患者において血清中クロム濃度の低下が見られ、尿中へのクロム排泄も増加すると報告されている。これらのことから、糖尿病では体内クロム分布の変動が糖尿病の発症あるいは進行に大いに関連していると推察される。

2. 研究の目的

(1) 高血糖が血漿中クロム濃度および体内

クロム分布に及ぼす影響

前述の通り、クロムは糖尿病になると尿中への排泄が増加することが複数報告されており、尿中排泄の増加とともに体内の臓器、特に腎臓中のクロム濃度が変動することが明らかになっている。本研究では、クロムの体内動態が糖尿病の発症や進行に関与している可能性について検討するために、実験動物における尿中クロム排泄量増加のメカニズムを明らかにすることを目的とした。

(2) 健常若年女性におけるクロム出納試験

わが国では、「日本人の食事摂取基準（2005年版）」においてクロムの推定平均必要量と推奨量が暫定値として初めて策定され、2010年版においても同様に策定されている。しかし、クロムは生体内に極微量にしか存在せず、分析において汚染されやすいため、策定に必要な出納試験などが国内で行われたケースは数少ない。そこで、本研究では、日本人におけるクロム出納を明らかにすることを目的として、健常若年女性を対象としたクロム出納試験を試み、現在使用されている「日本人の食事摂取基準（2010年版）」と比較検討した。

3. 研究の方法

(1) 本研究では、高血糖における血漿中クロム濃度の上昇が体内クロム分布の変化で引き起こされるのか検討するため、実験 1, 2 を行った。

【実験 1】5 週齢 **c57BL** 雄性マウスを、体重と空腹時血糖値にばらつきがみられないよう **Control** 群と **STZ** 群に分け、**Control** 群には生理食塩水を、**STZ** 群にはストレプトゾトシン (**STZ**) をそれぞれ腹腔内に 2 日連続投

与した。その後、両群ともに市販飼料と MilliQ 水を 3 日間自由摂取させ、STZ 投与後 2 日目から 24 時間採尿を行った。飼育開始 3 日目に採血した後、各臓器（腎臓、肝臓、腓腹筋、すい臓、心臓、脾臓、精巣）を摘出し、尿、血漿、各臓器中の Cr 濃度を ICP-MS を用いて測定した。

【実験 2】頸静脈にカニューレ手術を施した SD ラットに STZ を投与して STZ ラットを作製し、カニューレ手術のみを施したラットを対照とした。STZ 投与後 3 日目にカニューレ内にグルコースを負荷して静脈内糖負荷試験 (IVGTT) を行い、0, 5, 15, 30, 60, 120 分後に採血した。血液は遠心分離後、結晶を採取し、血糖値および血漿中インスリン濃度とともに血漿中 Cr 濃度を測定した。

(2) 健常若年女性を対象としたクロム出納試験では、研究の趣旨に同意を得られた 20 歳前後の日本人若年健常女性 5 名を被験者として行った。試験期間は 1 週間とし、その 1 週間前より食事調査、生活調査等を行い、試験期間中の食事は陰膳法により回収した。試験期間中の尿および糞便は、24 時間ごとに全量回収した。回収した食事、尿および糞便はそれぞれ均一化後、マイクロウェーブで湿式分解し、ICP-MS を用いてクロム濃度を測定した。

4. 研究成果

(1) 高血糖が血漿中クロム濃度および体内クロム分布に及ぼす影響

【実験 1】高血糖マウスでは、尿中クロム濃度および排泄量が正常マウスと比較して著しく低値を示し、先行の知見と同様であった (図 1)。一方、高血糖マウスの臓器中クロム濃度では、正常マウスと比べて腎臓で有意に高値となったが、他の臓器で有意な差が認め

られなかった (表 1)。先行研究において糖尿病マウスでは腎臓中クロム濃度の低下が認められていることから、腎臓中クロム濃度は高血糖惹起後一時的に上昇する可能性が示唆された。

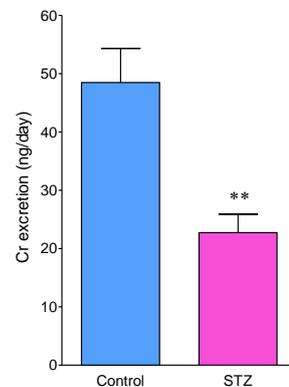


図 1 尿中クロム排泄量

表 1 臓器中クロム濃度

	Control群	STZ群
(ng/g)		
腎臓	2.11 ± 0.39	4.05 ± 0.52*
肝臓	5.90 ± 1.04	5.82 ± 0.90
腓腹筋	20.58 ± 2.93	22.57 ± 3.39
脾臓	2.06 ± 0.80	5.74 ± 1.56
心臓	29.45 ± 4.28	24.28 ± 6.03
脾臓	12.50 ± 1.82	19.88 ± 4.44
精巣	3.55 ± 1.76	6.75 ± 1.66

数値は平均値 ± SE (n = 3 - 6)。

* p < 0.05 (vs Control)。

【実験 2】STZ 投与後 3 日目にグルコース投与後経時的に採血し、血糖値および血漿中インスリン濃度と血漿中クロム濃度を測定した結果、高血糖ラットの血漿中クロム濃度はグルコース投与による血糖値上昇に伴って低下し、血漿中インスリン濃度や高血糖状態の影響を受けないことが明らかになった (図 2、3)。対照ラットにおいても同様の傾向がみられたことから、血漿中クロム濃度は高血糖状態の影響を受けないことが示唆された。

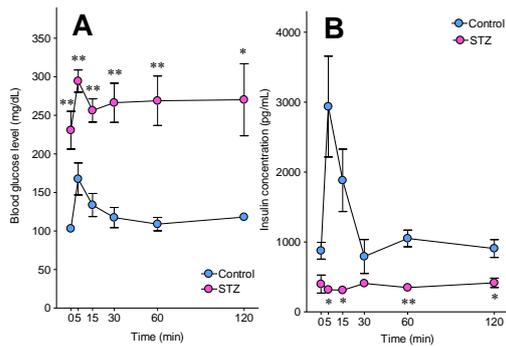


図2 IVGTTにおける血糖値(A)および血中インスリン濃度(B)の経時的変化

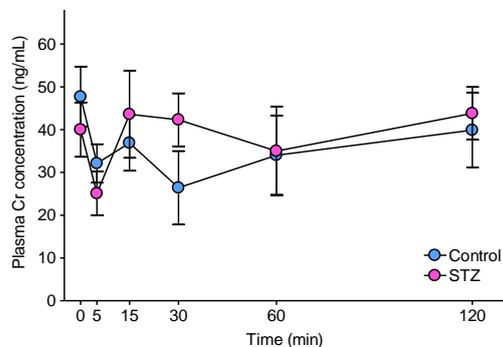


図3 IVGTTにおける血中クロム濃度の経時的変化

以上の結果より、体内クロム動態は高血糖状態が3日と短くても変動があり、特に腎臓ではその濃度が高くなることが明らかになった。また、尿中クロム濃度および排泄量は高血糖状態が長期間継続している先行研究と異なり、著しく減少することが示唆された。さらに、一時的な高血糖状態では血漿中クロム濃度の変動が認められないことから、体内クロム動態は高血糖状態が継続することによって変動する可能性がある。

(2) 健常若年女性におけるクロム出納試験

被験者の尿中クロム排泄量をICP-DRC-MSで測定したところ、1日当たり

0.18 ± 0.08 μg と先行研究と近い値となった。総クロム摂取量では、9.36 ± 1.83 μg/日となり、「日本人の食事摂取基準（2010年版）」で設定されているクロムの推定平均必要量を大きく下回った。糞便を採取できた3名の被験者においてクロム出納を算出したところ、1名は正の出納を示し、2名は負の出納を示した。負の出納を示した被験者では、正の出納を示した被験者と比べて糞便中クロム排泄量、尿中クロム排泄量ともに高値を示した。この被験者について食習慣および生活習慣を調べたところ、1名は普段の食生活における食物繊維摂取量が多いことが明らかとなった。また、負の出納を示した1名は全く運動習慣のないことが確認され、正の出納を示した1名には習慣的な運動習慣があることが確認された。先行研究において、食物繊維がCrなどの微量元素の排泄を促進することが報告されており、運動習慣の有無で尿中Cr排泄量が変わることが明らかにされている。以上の結果より、クロム出納では個人差が大きいものの、生活習慣や食生活の内容と関連性があると推察された。

表2 クロム出納試験結果

	被験者1	被験者2	被験者3
Cr摂取量 (μg/day)	11.47	8.27	8.34
糞便中Cr排泄量 (μg/day)	6.58	35.93	16.25
見かけのCr吸収量 (μg/day)	4.89	-27.66	-7.91
見かけのCr吸収率 (%)	42.7	-334.7	-94.9
尿中Cr排泄量 (μg/day)	0.16	0.30	0.23
総Cr排泄量 (μg/day)	6.74	36.23	16.48
Cr出納 (μg/day)	4.73	-27.97	-8.15
見かけのCr保持率 (%)	41.3	-338.3	-97.7

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)

① 急激な耐糖能の低下が臓器中クロム濃度に与える影響、三田有紀子、石原健吾、稲

垣圭、田上佳代子、相馬由惟、高橋香名、松浦星子、續順子、安本教傳、第 64 回日本栄養・食糧学会大会（徳島・アスティ徳島）、2010. 05.22

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三田 有紀子 (MITA YUKIKO)

椋山女学園大学・生活科学部・講師

研究者番号：00410613