

機関番号：11301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009 ～ 2010

課題番号：21780120

研究課題名（和文） 加齢に伴うインスリン抵抗性の亜鉛摂取による改善効果の解析

研究課題名（英文） An analysis of the effect of dietary zinc on age-related insulin resistant diabetes

研究代表者

後藤 知子 (GOTO TOMOKO)

東北大学・大学院農学研究科・助教

研究者番号：00342783

研究成果の概要（和文）：本研究では、亜鉛摂取が加齢に伴うインスリン抵抗性やインスリン分泌に及ぼす効果を解析するため、非肥満2型糖尿病モデルGKラットを用い、長期間の亜鉛摂取強化がGKラットの糖代謝に及ぼす影響を検討した。その結果、実験食飼育22週目（32週齢）において、亜鉛強化食群の絶食時血糖値はペアフェド群に比べて有意に低下し、亜鉛欠乏食群と比べても低い傾向が認められた。したがって、長期間の亜鉛摂取強化がGKラットの絶食時血糖値を改善する可能性が示された。SDTラット、高脂肪食給餌GKラット、高脂肪食給餌SDラットにおいても検討した。

研究成果の概要（英文）： Non-obesity type 2 diabetic male GK rats were used to elucidate the effect of dietary zinc on insulin resistant diabetes and on insulin secretion. After 22 weeks of feeding of experimental diets starting at 10 weeks old, the fasting plasma glucose level of rats fed with diets containing the excess amount of zinc was found to be significantly lower than that of the pair-fed rats. Although statistical significant difference was not clear, it also had a tendency to be lower than the plasma glucose level of rats fed with zinc-deficient diets. The result suggests the positive effect of excess dietary zinc to suppress the fasting plasma glucose level. In addition, the effects of dietary zinc on SDT, SD and GK rats fed with the diet containing excess levels of dietary fat was also examined.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農芸化学・食品化学

キーワード：亜鉛摂取、加齢、インスリン抵抗性、糖尿病、ラット

1. 研究開始当初の背景

日本人の糖尿病の約90%以上を占める2型糖尿病は、インスリン抵抗性（インスリン感

受性低下）とインスリン分泌障害の両者により発症するといわれている。近年では、2型糖尿病は、膵β細胞にもともと障害を有する

個人で発症するとも考えられている。インスリン抵抗性は、肥満や脂肪摂取のみならず、加齢に伴い増加することが報告されている。したがって、これらの対策には、食事制限や運動・服薬などが有効であるが、高齢者における急激な食事制限、過度の運動・服薬は他の健康障害や低血糖症状を引き起こす可能性も高く、特段の注意が必要となる。

一方、膵β細胞内に貯蔵されたインスリンは、亜鉛の存在下で六量体を形成し結晶構造をとることが知られている。インスリン顆粒へ亜鉛を取り込む亜鉛トランスポーターを欠損させたマウスでは、インスリン分泌が低下したことも報告されている。さらに、糖尿病患者で血清亜鉛濃度が低下したという報告もあり、亜鉛がインスリン分泌や糖代謝に重要であると考えられる。したがって、日常的な亜鉛摂取が、糖尿病の病態を改善する可能性も期待できる。しかし、亜鉛摂取が加齢に伴うインスリン抵抗性やインスリン分泌に及ぼす影響について、糖尿病モデルラット、特に、非肥満2型糖尿病ラットを用いた詳細な検討はほとんどない。

2. 研究の目的

亜鉛摂取が加齢に伴うインスリン抵抗性やインスリン分泌に及ぼす影響を明らかにするため、若齢期あるいは成熟期より、異なる亜鉛含量の実験食を給餌したラットを用いて検討した。日本人に多いとされる非肥満2型糖尿病に注目し、非肥満2型糖尿病モデルラットを用いた。実験動物には、インスリン分泌不全のみならずインスリン抵抗性も同時に持ち合わせる非肥満2型糖尿病モデルのGoto-Kakizaki (GK)ラット、非肥満2型糖尿病・糖尿病眼合併症発症モデルのSpontaneously Diabetic Torii (SDT)ラットを用いた。また、近年の食生活をより反映させるため、高脂肪食下での影響を検討した。GKラットにシヨ糖溶液を自由摂取させると、一過性の高インスリン血症の後、膵インスリン含量の著しい低下を伴い血漿インスリン濃度が低下し、500 mg/dl を超える高血糖となることが報告されている。したがって、高脂肪食・高シヨ糖食給餌において、SDラットおよびGKラットにおいて検討した。

(1) 若齢期からの亜鉛摂取がインスリン抵抗性とインスリン分泌に及ぼす影響：

① 非肥満2型糖尿病モデルGKラットにおける検討： GKラットでは、胎生期より膵ランゲルハンス島の形成不全、β細胞数減少が見られ、生後早期から高血糖となるが、4週齢以降は約200 mg/dl前後で推移し、極端な高血糖とはならない中等度の耐糖能異常を示す。このように、インスリン分泌不全のみならずインスリン抵抗性も同時に持ち合わせる特異的なモデルのGKラットを用いて検討

する。

② 非肥満2型糖尿病・糖尿病眼合併症発症モデルSDTラットにおける検討： SDTラットは、糖尿病の発症後、高週齢において白内障、増殖網膜症、血管新生緑内障などの糖尿病眼合併症を発症することが報告されている。高齢者においては、糖尿病による合併症も問題となることから、SDTラットを用いて加齢に伴うインスリン抵抗性や糖尿病合併症の進行について検討した。

③ 高脂肪食・高シヨ糖食給餌のSDラットにおける検討

④ 高脂肪食・高シヨ糖食給餌のGKラットにおける検討

(2) 成熟期からの亜鉛摂取強化が非肥満2型糖尿病モデルGKラットのインスリン抵抗性とインスリン分泌に及ぼす影響

3. 研究の方法

(1) 若齢期からの亜鉛摂取がインスリン抵抗性とインスリン分泌に及ぼす影響

①GKラットにおける検討： GKラット雄5週齢に、低亜鉛食(飼料中亜鉛含量4.1 ppm)、亜鉛添加食(33.7 ppm)、亜鉛強化食(67.4 ppm)を4週間給餌した。実験群は、低亜鉛食群、亜鉛添加食群、亜鉛強化食群、亜鉛欠乏食が前日に食下した量と同量の亜鉛添加食を与えたペアフェド群とした。実験食飼育4週目に、16時間絶食後、尾静脈より採血し、血糖値、血漿亜鉛濃度を測定した。

②SDTラットにおける検討： SDT雄ラット5週齢に、亜鉛欠乏食(飼料中亜鉛含量2.2 ppm)、亜鉛添加食(33.7 ppm)を12週間給餌し、糖代謝を追跡した。実験群は、亜鉛欠乏食群、ペアフェド群とした。12週間飼育後、解剖に供し、膵臓、腎臓、眼などの観察、測定を行った。

③高脂肪食給餌SDラットにおける検討： SD系雄ラット5週齢に、高脂肪・高シヨ糖食(脂質25%、10%シヨ糖)の亜鉛欠乏食、低亜鉛食、亜鉛添加食、亜鉛強化食を4週間給餌し、糖代謝および脂質代謝に及ぼす影響を追跡した。実験群は、亜鉛欠乏食(飼料中亜鉛含量2.2 ppm)群、低亜鉛食(4.1 ppm)群、亜鉛添加食(33.7 ppm)群、亜鉛強化食(100 ppm)群、ペアフェド(33.7 ppm)群とした。

④高脂肪食給餌GKラットにおける検討： GK雄ラット5週齢に12週間、高脂肪・高シヨ糖食(脂質25%、10%シヨ糖)の低亜鉛食(飼料中亜鉛含量10 ppm)、亜鉛強化食(300 ppm)を給餌し、糖代謝および脂質代謝に及ぼす影響を追跡した。実験群は低亜鉛食群、亜鉛強化食群とした。

(2) 成熟期からの亜鉛摂取強化がGKラットのインスリン抵抗性とインスリン分泌に及ぼす影響： GK雄ラット10週齢に38週間、亜鉛欠乏食(飼料中亜鉛含量2.2 ppm)、亜

鉛添加食 (33.7 ppm)、亜鉛強化食 (67.4 ppm) を給餌した。実験群は、亜鉛欠乏食群、亜鉛添加食群、亜鉛強化食群、ペアフェド群とした。実験食飼育 0、4、5、9、22 週目に、16 時間絶食後あるいは非絶食後、尾静脈より採血し、血糖値、血漿インスリン濃度、血漿レプチン濃度を測定した。実験食飼育 38 週目に解剖に供し、膵臓、腎臓などの観察・測定、糖代謝に及ぼす影響を追跡した。

4. 研究成果

(1) 若齢期からの亜鉛摂取がインスリン抵抗性とインスリン分泌に及ぼす影響

①GK ラットにおける検討：低亜鉛食給餌 4 週後の血漿亜鉛濃度は低下しておらず、4 群間で同程度であった。摂食量、体重、血糖値についても、4 群間に差は認められなかった。これまでの SD 系ラットを用いた検討では、低亜鉛食給餌数日後より摂食量が低下し、血漿亜鉛濃度も低下し、潜在的な亜鉛欠乏症状を呈した。したがって、GK ラットの亜鉛要求量は、SD 系ラットと異なる可能性が考えられた。本結果を受け、その後の検討では、亜鉛欠乏食群を設けるものとした。

②SDT ラットにおける検討：実験食飼育 8 週目までの SDT ラットでは、2 群間で、絶食時血糖値および非絶食時血糖値の差は認められなかった。亜鉛欠乏食飼育 12 週目には、重篤な亜鉛欠乏症状が認められ、亜鉛欠乏食群の血漿インスリン濃度はペアフェド群に比べて低値を示した。また、亜鉛欠乏食群の膵臓では、著しい炎症所見が認められた。糖尿病眼合併症に関わる所見は観察されなかった。

③高脂肪食給餌 SD ラットにおける検討：高脂肪の亜鉛欠乏食、低亜鉛食、亜鉛添加食、亜鉛強化食を 4 週間給餌した SD ラットの検討において、血糖値に群間での差は認められなかった。亜鉛欠乏食群の血漿インスリン濃度は、亜鉛添加食群、亜鉛強化食群に比べて有意に低値を示した。また、亜鉛欠乏食群と低亜鉛食群では、血漿インスリン濃度と血漿亜鉛濃度に強い正の相関が認められた。したがって高脂肪食給餌 SD ラットでは、亜鉛摂取量の低下によりインスリン分泌が低下した可能性が示された。

④高脂肪食給餌 GK ラットにおける検討：GK ラットに 12 週間、高脂肪の低亜鉛食、亜鉛強化食を給餌した検討では、実験食飼育 5 週目で、亜鉛強化食群の糖負荷後血漿インスリン濃度が低亜鉛食群に比べて上昇した。GK ラットは、軽度のインスリン抵抗性のみならずインスリン分泌不全も同時に持ち合わせる。したがって、GK ラットにおけるインスリン分泌不全が、亜鉛摂取強化で改善している可能性が示唆された。糖負荷後の血糖値、絶食時血糖値・血漿インスリン濃度は 2 群とも同程

度であった。実験食飼育 10 週目では、両群とも血漿インスリン濃度が上昇した。したがって、高脂肪・高シヨ糖食を給餌した GK ラットでは、インスリン抵抗性の発症が観察された。しかし、2 群間の差は認められなかった。

(2) 成熟期からの亜鉛摂取強化が非肥満 2 型糖尿病モデル GK ラットのインスリン抵抗性とインスリン分泌に及ぼす影響：亜鉛欠乏食群では、亜鉛欠乏食飼育 3 日目より摂食量が急激に低下し、その後、数日周期で摂食量の低下を繰り返した。亜鉛添加食群、亜鉛強化食群の摂食量は同程度であった。亜鉛欠乏食群の体重は、ペアフェド群、亜鉛添加食群、亜鉛強化食群と比べて有意な低値を示した。亜鉛添加食群、亜鉛強化食群の体重は同程度で、ペアフェド群に比べて有意な高値を示した。実験食飼育 0、4、9 週目の絶食時血糖値は、4 群とも 200 mg/dl 以上の高血糖を示したが、4 群間で有意な差は認められなかった。実験食飼育 5 週目の非絶食時血糖値も、4 群間で有意な差は見られず、亜鉛強化や亜鉛欠乏の影響は認められなかった。22 週目の絶食時血糖値も、亜鉛欠乏食群とペアフェド群は同程度であり、亜鉛欠乏による血糖値の上昇は認められなかった。しかし、亜鉛強化食群の絶食時血糖値は、ペアフェド群に比べて有意に低下し、亜鉛欠乏食群と比べても低い傾向が認められた。したがって、長期間の亜鉛摂取強化は、GK ラットの絶食時血糖値を改善する可能性が考えられた。飼育 22 週目の絶食時血漿インスリン濃度は、亜鉛強化食群で亜鉛欠乏食群に比べて有意な高値であり、ペアフェド群と比べても高い傾向が見られた。GK ラットは、軽度のインスリン抵抗性のみならずインスリン分泌不全も同時に持ち合わせることから、GK ラットにおけるインスリン分泌不全が、長期間の亜鉛摂取により改善し、血糖値低下の一因となった可能性が考えられた。

38 週目に断頭に供して解剖した結果、亜鉛欠乏食群の膵臓、腎臓に著しい炎症が認められた。

以上の結果から、長期間の亜鉛摂取強化は、2 型糖尿病モデル GK ラットにおける絶食時血糖値を改善する可能性が示された。

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)

[雑誌論文] (計 6 件)

- ① 辻村夏來、後藤知子、白川仁、駒井三千夫、ラットの授乳期の低亜鉛栄養状態が成熟後の味嗜好調節系に及ぼす影響、日本味と匂学会誌、査読有、17 巻、2010、333-334

- ② 後藤知子、白川仁、食品 I、バイオサイエンスとインダストリー、査読無、68巻、2010、260-261
- ③ 駒井三千夫、後藤知子、大日向耕作、白川仁、味覚機能への亜鉛酵素「炭酸脱水酵素」の寄与、Biomedical Research on Trace elements、査読無、2010、Vol.21、38-42
- ④ Ohsaki Y, Shirakawa H, Miura A, Giriwono PE, Sato S, Ohashi A, Iribe M, Goto T, Komai M. Vitamin K suppresses the lipopolysaccharide-induced expression of inflammatory cytokines in cultured macrophage-like cells via the inhibition of the activation of nuclear factor kappaB through the repression of IKKalpha/beta phosphorylation. The Journal of Nutritional Biochemistry、査読有、Vol.21、2009、1120-1126
- ⑤ 後藤知子、白川仁、駒井三千夫、食餌中亜鉛がラットの味覚感受性と食塩嗜好に及ぼす影響、日本味と匂学会誌、査読有、16巻、2009、267-268
- ⑥ Ohinata K, Takemoto M, Kawanago M, Fushimi S, Shirakawa H, Goto T, Asakawa A, Komai M. Journal of Nutrition、査読有、Vol. 16、2009、611-616

[学会発表] (計 16 件)

- ① 後藤知子、白川仁、駒井三千夫、長期間の亜鉛摂取が2型糖尿病モデルGKラットの糖代謝に及ぼす影響、第65回日本栄養・食糧学会大会、2011年5月14日、東京
- ② 森恵見、鈴木美季子、後藤知子、駒井三千夫、木村修一、妊娠期の極端な食餌制限が生後仔ラットの食塩嗜好および血中亜鉛濃度に及ぼす影響、第65回日本栄養・食糧学会大会、2011年5月15日、東京
- ③ Goto T, Shirakawa H, Komai M. Effects of short-term zinc deficiency on salt preference in rats. The 60th Fujihara Seminar, 2010年10月30日、大阪
- ④ 辻村夏來、後藤知子、白川仁、駒井三千夫、授乳期における低亜鉛栄養状態が仔ラットの成熟後の塩味嗜好調節系に及ぼす影響、第21回日本微量元素学会学術集会、2010年7月4日、京都
- ⑤ 駒井三千夫、辻村夏來、後藤知子、白川仁、授乳期における低亜鉛栄養状態が仔ラットの成熟期の塩味感覚受容調節系に及ぼす影響、第64回日本栄養・食料学会大会、2010年5月22日、徳島
- ⑥ 後藤知子、白川仁、駒井三千夫、食餌中亜鉛がラットの食塩嗜好調節系に及ぼす

影響、日本農芸化学会 2010 年度大会、2010年3月30日、東京

- ⑦ Goto T, Shirakawa H, Komai M. Effects of dietary zinc on taste sensitivity and salt preference in rats. 日本味と匂学会第43回大会、2009年9月2日、北海道
- ⑧ 駒井三千夫、後藤知子、大日向耕作、白川仁、味覚機能への亜鉛酵素「炭酸脱水酵素」の寄与、第20回日本微量元素学会学術集会、2009年7月5日、東京
- ⑨ 後藤知子、白川仁、古川勇次、駒井三千夫、亜鉛欠乏ラットにおける血漿イオン化カルシウム濃度の変化、第63回日本栄養・食糧学会大会、2009年5月22日、長崎
- ⑩ 辻村夏來、後藤知子、白川仁、駒井三千夫、母ラットの授乳期における亜鉛栄養状態と次代ラットの成熟後の食塩嗜好調節系、第63回日本栄養・食糧学会大会、2009年5月22日、長崎

[図書] (計 1 件)

後藤知子 (呉繁夫、廣野治子編)、医歯薬出版株式会社、子どもの食と栄養—理論と演習・実習—第2版 第6章 幼児期の栄養と食生活、2010、79-86

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：
○取得状況 (計 0 件)
名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：
〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

後藤 知子 (GOTO TOMOKO)
東北大学・大学院農学研究科・助教
研究者番号：00342783

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()
研究者番号：