

ミセル性リン酸カルシウムがマウスの耐糖能改善に及ぼす影響

Effects of milk micellar calcium phosphate on improvement of glucose intolerance in mice

山中 千恵美
Chiemi Yamanaka

大妻女子大学大学院 人間文化研究科 人間生活科学専攻 博士後期課程

キーワード : カルシウム, 耐糖能, マウス

Key words : Calcium, Glucose intolerance, Mice

1. 研究目的

ここ数年 2 型糖尿病は世界的にも患者数が増加の一途をたどり世界的な問題となっている。これまでヒト並びに動物実験で乳製品の摂取が体重増加および耐糖能改善に効果があるという報告がある。また、カルシウムの摂取量は 2 型糖尿病の有病率と逆相関しているという報告やカルシウムとビタミン D の摂取はインスリン抵抗性を改善するという報告もある。

さらに、カルシウム摂取が膵臓 β 細胞のインスリン分泌能に関与し、膵臓 β 細胞機能低下には膵臓の炎症に関与し、カルシウムの摂取が炎症を抑制する可能性が示唆されている。

カルシウムの体重増加および耐糖能改善効果は特に乳由来のカルシウムで効果を発揮する可能性がこれまでの著者らの研究により確認されている。特に乳中のカルシウム形態であるミセル性リン酸カルシウムを用いた実験で膵臓の炎症を抑制することを確認した。しかし、ミセル性リン酸カルシウムのどの因子（溶解性、カルシウム/リン酸比、CPP など）が寄与しているか、さらにはそのメカニズム解明にはいまだにいたっていない。

昨年度の研究において、乳中のカルシウム形態であるミセル性リン酸カルシウムの調製を試み、実験として使用できるカルシウム濃度の生成物が作成できた。そこで、そのミセル性リン酸カルシウムを用い、ミセル性リン酸カルシウムとその擬似組成塩が膵臓の炎症に及ぼす影響の比較と、乳中に存在しカルシウムの吸収促進に関わる CPP の有無が膵臓の炎症に及ぼす影響を検討することとする。また、いまだに明らかにされていないカルシウム摂取の耐糖能改善作用

のメカニズム解明も試みることにした。

2. 研究実施内容

4 週齢雄の KK/Ta マウス（株式会社日本クレア）を 24 匹用いた。固形飼料（オリエンタル酵母工業株式会社）を用い、1 週間の予備飼育後、炭酸カルシウム群、MCP 群、MCP 組成塩群は体重が均一になるように 1 群 8 匹ずつ群分けした。

試験飼料は対照飼料は AIN-93G 組成を基本とし、炭酸カルシウム (CaCO_3)、MCP-CPP、MCP-CPP 組成塩をそれぞれカルシウム含量が 0.5% となるように配合した。脂肪エネルギー比が 25% となるようにラードをコーンスターチと置換して添加した。マウスは 87 日間飼育した。

精製飼料は、オリエンタル酵母工業株式会社より購入した。また、大豆油、重酒石酸コリン、 α -ブチルヒドロキノン は和光純薬工業株式会社、ラードは植田製油株式会社より購入した。

解剖当日は 8:00 より 6 時間絶食させ、イソフルラン/ CO_2 吸引下で安楽死後開腹し、心臓より採血、肝臓、後腹壁脂肪組織、副睾丸周辺脂肪組織、腸間膜脂肪組織を摘出し、重量を測定した。血液は、水中保存し、6000rpm、15 分間、4°C で遠心分離し、血清を採り、-80°C で保存した。肝臓は、-30°C で保存した。遺伝子測定用の肝臓は RNA later RNA Stabilization Reagent（株式会社 QIAGEN）に、副睾丸周辺脂肪と膵臓は Allprotect Tissue Reagent（株式会社 QIAGEN）で保存した。

分析項目は、血清生化学値と血清ホルモン濃度、経口糖負荷試験 (OGTT)、インスリン負荷試験 (ITT)、膵臓の mRNA 発現量の測定を行った。

3. まとめと今後の課題

血清リン濃度は、コントロール群に比べて、MCP-CPP 組成塩群、MCP-CPP 群で有意に低値を示した。血清インスリン濃度は、コントロール群と比べて MCP-CPP 群で低値を示す傾向にあった。血清トリグリセリド濃度、遊離脂肪酸濃度、カルシウム濃度、PTH 濃度、レプチン濃度は各群間で有意差は見られなかった。

OGTT の結果は 30 分、60 分後血糖値、血糖値-時間曲線下面積 (IAUC) はコントロール群に比べて MCP-CPP 群で有意に高値を示した。投与前血糖値、15 分、120 分後の血糖値に有意差は見られなかった。

インスリン負荷試験の結果、投与前、15 分、30 分後の血糖値はコントロール群に比べて MCP-CPP 組成塩群、MCP-CPP 群で有意に低値を示した。

膵臓の mRNA 発現量では、膵臓の炎症に関わる mRNA 発現量がコントロール群に比べて MCP-CPP 組成塩群、MCP-CPP 群で有意に低値を示した。

今回の結果から、MCP-CPP 組成塩と MCP-CPP では膵臓の炎症に対して同等の効果を示すことが確認された。今後は、MCP-CPP のどの成分が膵臓での炎症抑制に関与しているのかを詳しく検討する必要がある。