脂肪摂取と2型糖尿病

Fat Intake and Type 2 Diabetes

長尾 元嗣

日本医科大学大学院医学研究科
内分泌糖尿病代謝内科学分野

〒113-8603
東京都文京区千駄木 1-1-5

Mototsugu NAGAO
Department of Endocrinology,
Diabetes and Metabolism, Graduate
School of Medicine, Nippon Medical
School

1-1-5, Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-
8603, Japan

杉原 仁

日本医科大学大学院医学研究科
内分泌糖尿病代謝内科学分野

〒113-8603
東京都文京区千駄木 1-1-5

Hitoshi SUGIHARA
Department of Endocrinology,
Diabetes and Metabolism, Graduate
School of Medicine, Nippon Medical
School

1-1-5, Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-
8603, Japan

浅井 明

日本医科大学大学院医学研究科
内分泌糖尿病代謝内科学分野

〒113-8603
東京都文京区千駄木 1-1-5

Akira ASAI
Department of Endocrinology,
Diabetes and Metabolism, Graduate
School of Medicine, Nippon Medical
School

1-1-5, Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-
8603, Japan

及川 眞一

日本医科大学大学院医学研究科
内分泌糖尿病代謝内科学分野

〒113-8603
東京都文京区千駄木 1-1-5

Shinichi OIKAWA
Department of Endocrinology,
Diabetes and Metabolism, Graduate
School of Medicine, Nippon Medical
School

1-1-5, Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-
8603, Japan

論文要旨：糖尿病患者数の増加は世界的な問題となっており，2035年にはおよそ6億人に到達すると予想されている。特にアジア太平洋地域での2型糖尿病患者数の増加は顕著であり，アジア人特有の低インスリン分泌能という遺伝的背景に加えて，食習慣の欧米化や身体活動量の低下といった生活環境の変化がその主因と考えられている。本邦を含む，東アジア諸国では脂肪摂取量が半世紀で約3倍に増加しているが，脂肪摂取量の増加が2型糖尿病の発症を増加させるか否かについては現在も一定した見解は得られていない。本稿では，脂肪摂取と2型糖尿病発症に関する臨床的・基礎的な知見を整理すると共に，筆者らが選抜交配により作出した高脂肪食投与時の耐糖能が異なる新規モデルマウスの解析結果を紹介し，脂肪摂取量の増加という現代の食環境下での2型糖尿病発症を決定する要因について考察したい。

Abstract: Increasing number of patients with diabetes has become a worldwide healthcare problem, and it is expected to reach approximately 600 million patients in 2035. In Asia-Pacific region, the prevalence of type 2 diabetes has increased dramatically in recent decades as the result of modern lifestyle changes, *e.g.*, Western dietary pattern and reduced physical activity, on their genetic basis of lower insulin secretion capacity. In particular, nutritional surveys in East Asian countries consistently reported nearly three-fold increase in dietary fat intake in this half of century; dietary fat appears to be the major culprit of type 2 diabetes pandemic in East Asia. However, epidemiological cohort studies have not yet provided convincing evidence whether high-fat diet causes type 2 diabetes. Here, we summarize epidemiological studies on the relationship of dietary fat to type 2 diabetes and animal studies on high-fat diet-induced diabetes including our recent works on novel mouse lines selectively bred for different susceptibilities to high-fat diet-induced diabetes. These epidemiological and experimental findings would provide further insight into the etiology of type 2 diabetes under the modern nutritional environment.

Key words: dietary fat, type 2 diabetes, high-fat diet, animal models

1 はじめに

2013年に国際糖尿病連盟から発表された世界の推計糖尿病患者数は3億8,200万人であり、そのうちの36%にあたる1億3,800万人がアジア太平洋地域の糖尿病患者である。さらに2035年には、世界の糖尿病患者数は5億9,200万人、アジア太平洋地域でも2億180万人に到達し、当該地域の糖尿病有病率も8.6%（2013年）から11.8%（2035年）に増大すると予想されている¹⁾。特に人口が集中する東アジア地域における2型糖尿病患者数の顕著な増加は、過去の有病率の推移からも知ることができる。1970年代後半の米国では成人の糖尿病有病率が5.3%であったものが、1990年代後半には8.2%と20年間で約1.5倍に増加した一方で²⁾、日本では1970年には男性1.6%、女性0.9%と同時期の米国と比較して著しく低かったものが、1990年には男性6.0%、女性4.0%と約4倍となり³⁾、欧米と同等の水準まで急速に増加している。他の東アジア地域（中国⁴⁾、韓国⁵⁾、マレーシア⁶⁾など）においても1980年前後から2000年前後にかけて糖尿病有病率は3~5倍に増加している。その原因としては、生活環境の急速な変化（経済成長に伴う欧米型の食習慣や、自動車の普及等による身体活動量の低下）や高齢化が考えられるが^{7, 8)}、生活環境として特に食事注目すると、過去50年間（1950年から2000年）で日本人の1日あたりの総エネルギー摂取量は2,098 kcalから1,948 kcalと減少に転じているにもかかわらず、総脂肪摂取量は18.3 gから57.4 gと約3倍に増加している⁹⁾。ほぼ同時期に行われた中国¹⁰⁾や韓国¹¹⁾の調査でも、総脂肪摂取量は半世紀で約2.5倍に増加している。そこで本稿では、脂肪摂取が2型糖尿病の発症に及ぼす影響について焦点を当て、前半部分では過去の疫学研究の結果を紹介し、後半部分では最近の基礎研究（動物実験）から得られた知見に触れ、臨床的知見との整合性や今後の

課題について概説する。

2 疫学研究

「長期間にわたって脂肪含有量の多い食事を摂取すると2型糖尿病の発症リスクは増加するのか否か」について、どの程度の疫学的な検証が行われているのであろうか。まずは脂肪摂取量と2型糖尿病発症、次に糖代謝への悪影響が懸念されている特定の脂肪酸（飽和脂肪酸とトランス脂肪酸）に関する観察研究、介入試験をまとめてみたい。

2・1 脂肪摂取量と2型糖尿病発症

断面調査や症例対照研究の結果からは、脂肪摂取量と2型糖尿病発症との関係が示唆されている。断面調査では、米国に住む日系人の脂肪摂取量が本国に住む日本人と比較して多く、2型糖尿病の有病率も高いことが報告されており¹²⁻¹⁴⁾、同様の調査結果は米国在住のメキシコ移民と本国に住むメキシコ人の間でも示されている¹³⁾。症例対象研究においても、2型糖尿病患者を発症した患者の脂肪摂取量が健常人と比較して多かったことが報告されている¹⁵⁻¹⁸⁾。

コホート研究では米国で行われたSan Luis Valley Study¹⁹⁾やSeven Country Studyのサブグループ解析²⁰⁾において、脂肪摂取量と2型糖尿病発症との間に独立した関連が見られており、Finnish Diabetes Prevention Studyのサブグループ解析²¹⁾においても、追跡期間中の平均脂肪摂取量が多いほど2型糖尿病の発症頻度が高くなることが示されている。しかし、脂肪摂取量の増加による2型糖尿病発症の増加を示したコホート研究の報告は、耐糖能異常者を対象としたこれらの小規模なもの3編に限られており、否定的な結果を示した研究も複数存在する²²⁻²⁴⁾。

介入研究として、Swinburnら²⁵⁾は、軽度の耐糖能異常を有する104人を対象に、高脂肪食品の摂取を避ける

ように指導を行った介入群と非介入における耐糖能の推移を1年間にわたって追跡し、1年後の耐糖能異常者（経口ブドウ糖負荷試験における糖尿病型や境界型）の割合が介入群で有意に低値であったことを報告している。現時点において、Swinburn ら²⁵⁾のこの報告以外に介入研究の報告は見当たらないが、脂肪摂取量と2型糖尿病発症との因果関係について最終的な結論を得るためには、より長期の介入研究が必要であろう。

2・2 動物性脂肪、飽和脂肪酸、トランス脂肪酸

過去の疫学調査では総脂肪摂取量に加えて、特定の脂肪酸と2型糖尿病発症との関係についても数多くの調査が行われている。前述の日系人の断面調査においては、米国に住む日系人で動物性脂肪の摂取量が多いことも示されたが^{12, 14)}、その後の前向き調査によって、動物性脂肪の摂取量が多い日系人ほど2型糖尿病の発症リスクが高いことが明らかとなった²⁶⁾。また欧米人を対象とした症例対象研究でも、2型糖尿病と診断された患者で動物性脂肪の摂取量が多いことが報告されている¹⁷⁾。

動物性脂肪には飽和脂肪酸が多く含まれていることから、飽和脂肪酸の摂取量の増加が2型糖尿病の発症リスクとなるか否かについても、様々な研究が行われている²⁷⁾。飽和脂肪酸の摂取量と2型糖尿病発症とは、過去に行われた症例対照研究¹⁸⁾や小規模な前向き調査²⁴⁾において、その関係性が示されてきた。また短期間（数週間程度）の介入試験では、飽和脂肪酸の割合が高い食事では、一価または多価不飽和脂肪酸の割合が高い食事と比較して、糖代謝関連の指標（血中インスリン値、空腹時血糖値、糖化ヘモグロビン値など）が悪化したとする報告が散見され²⁸⁻³⁰⁾、飽和脂肪酸による耐糖能の悪化は、主にインスリン抵抗性の惹起によるものと考えられている^{30, 31)}。しかし、2000～2004年に相次いで発表された大規模な前向きコホート研究³²⁻³⁵⁾では、飽和脂肪酸摂取量と2型糖尿病発症との間に明らかな独立した関係は示されていない。

脂質異常症や虚血性心疾患との関連が注目され³⁶⁾、欧米諸国においてその使用規制が強化されているトランス脂肪酸については、米国女性84,941人を対象として行われた平均追跡期間14年間の前向きコホート研究であるNurses' Health Study³⁷⁾で2型糖尿病発症との独立した関係が示されている。短期間の介入試験の結果から、トランス脂肪酸についても飽和脂肪酸と同様に、耐糖能へ影響はインスリン抵抗性の増悪を介したものと推定されているが^{28, 38)}、2型糖尿病発症との関連を示した疫学調査の報告は上述のNurses' Health Study³⁷⁾以外にはほとんど見当たらず、むしろ関連がないとする報告も複数ある^{33, 34)}。

このように、飽和脂肪酸やトランス脂肪酸は、断面調査や短期間の介入試験の結果からは糖代謝への悪影響が懸念されるものの、2型糖尿病発症に対する影響については、現時点で一定の見解は得られていない。

3 脂肪摂取による2型糖尿病発症に影響を与える要因

前述のように、脂肪摂取量と2型糖尿病発症との関係は、過去の断面調査や症例対象研究の結果からはその関連性が強く示唆されるものの、コホート研究でその独立した関係を示したものは少数であり、その関係を見いだせなかったコホート研究も複数存在する。ここでは、これらの一貫しない結果に影響を与える可能性のある要因について考えてみたい。

3・1 体重増加

肥満は2型糖尿病の最も強力な発症予測因子である。従って、脂肪摂取による2型糖尿病発症は、体重増加の程度によって強い影響を受けることを考慮しなければならない。

実際に、米国で行われた大規模な前向きコホート研究であるHealth Professionals Follow-Up Study³³⁾では、肥満度を表す体格指数であるbody mass index (BMI)以外の背景因子（総エネルギー摂取量や身体活動量を含む）で補正しても、脂肪摂取量や飽和脂肪酸摂取量と2型糖尿病発症の関係は有意であったが、BMIで補正するとそれらとの関係は認められなくなった。前述のSwinburn ら²⁵⁾が行った介入研究でも、1年間の介入終了後の追跡調査で、脂肪摂取量の制限により減少した体重が介入前の水準に戻るにつれて、2型糖尿病発症者の割合も非介入群と同等となっている。これらの事実は、脂肪摂取による2型糖尿病発症が、体重増加によるものである可能性を強く示している。

脂肪摂取量が肥満と関係するの否かについても、一定した見解は得られていない^{39, 40)}。しかし、過去に行われた短期間の介入研究において、食品中の脂肪含有率が高くなるにつれて、自由摂食下での総エネルギー摂取量が増加するという一貫した報告が多数あることから⁴¹⁻⁴⁴⁾、高脂肪含有食を摂取した際に生じる総エネルギー摂取量の増加、すなわち過食が、将来的な体重増加に繋がる要因と考えられる。実際に、総エネルギー摂取量に制限を設けていない19の介入研究のメタ解析⁴⁵⁾では、摂取エネルギーに占める脂肪の割合を平均10.8%減少させることにより、非介入群と比較して1日あたり272 kcalの総エネルギー摂取量の減少と介入期間（2～12ヶ月）における3.2 kgの体重減少が達成されたことが報告されている。他のメタ解析⁴⁶⁾においても、食事指導によって達成された実際の脂肪エネルギー比の低下率は、総エ

エネルギー摂取量や体重の減少と相関することが示されている。また、耐糖能異常者を対象として生活習慣改善による2型糖尿病発症の抑制効果を検証した大規模介入試験である Finnish Diabetes Prevention Study⁴⁷⁾ や Diabetes Prevention Program⁴⁸⁾ では、食事に含まれる脂肪の割合を低下させ、飽和脂肪酸の摂取を制限する指導が行われており、いずれの試験においても介入群ではコントロール群と比較して有意な体重減少とそれに伴う2型糖尿病発症抑制効果が示されている^{49, 50)}。

このように、脂肪摂取による2型糖尿病発症には体重増加の影響が極めて大きく、体重やBMIによる統計学的な補正によって脂肪摂取と2型糖尿病発症との関係が消失することもある。

3・2 インスリン分泌能

2型糖尿病の発症はインスリン分泌能とインスリン抵抗性という2つの要因によって決定される。前述のように、脂肪摂取が体重増加によってインスリン抵抗性（インスリン感受性の低下）を惹起するのであれば、それを補うだけのインスリンを分泌する能力（インスリン分泌能）の差異が2型糖尿病発症を規定する重要な要因と考えられる。脂肪摂取量と2型糖尿病発症との関係が示されたこれまでのコホート研究¹⁹⁻²¹⁾ は、主に耐糖能異常者を対象としており、インスリン分泌能が遺伝的に低い者や既に低下していた集団であったため、脂肪摂取量の影響が顕著に認められたのかもしれない。従って今後は、一般集団におけるインスリン分泌能を層別化した研究デザインや、遺伝的にインスリン分泌能が低いとされる日本人⁵¹⁾ やアジア人⁵²⁾ を対象に加えたコホート研究の実施によって、「インスリン分泌能の差異」が「脂肪摂取による2型糖尿病発症」に与える影響を評価していく必要がある。

3・3 遺伝子-環境相互作用

双生児の調査結果などから、2型糖尿病発症要因の40%程度が遺伝的要因に依存すると考えられているが^{53, 54)}、近年のゲノムワイド関連解析によって明らかとなった2型糖尿病候補遺伝子の全てを総合しても、その寄与度は

せいぜい5~10%にすぎない⁵⁵⁾。これらの候補遺伝子の単純な加算効果では説明できない遺伝的要因の一部を説明しうるものとして、遺伝子-遺伝子相互作用（異なる遺伝子間の相互作用が表現型に関与する事象：Gene-Gene Interaction）や遺伝子-環境相互作用（特定の遺伝子の遺伝子型が環境的要因への応答性を決定する事象：Gene-Environment Interaction）に注目が集まっている⁵⁶⁾。

脂肪摂取による糖代謝の悪化や2型糖尿病の発症についても、その背景に脂肪摂取への応答性を決定する遺伝子多型の関与が想定されている（Table 1）。これらは、いずれも脂質代謝や糖代謝との関連が知られている候補遺伝子の多型を検索し、脂肪摂取量と2型糖尿病発症との関係を遺伝子型別に検討した候補遺伝子関連解析によって同定されたものである。また、ゲノムワイド関連解析から明らかとなった2型糖尿病候補遺伝子をもとに、いくつかの遺伝子に2型糖尿病発症のリスクとなる多型が存在するかを数値化した Genetic risk score を算出し、そのスコアとの関連をみる試みも行われている。Health Professionals Follow-Up Study のコホート内症例対象研究では、そのスコアが上昇するに従って、高脂肪食を含む西洋型食習慣による2型糖尿病発症リスクが上昇することが報告されている⁶⁶⁾。

4 脂肪摂取と糖尿病発症に関する基礎研究

1934年にHimsworthら⁶⁷⁾は、ウサギに炭水化物食と高脂肪食を2ヶ月間与えると、高脂肪食を与えたウサギは炭水化物食のウサギに比べて、耐糖能とインスリン感受性が低下することを記している。その後、動物に高脂肪食を投与する研究は主にラットやマウスを用いたものとなり、投与される脂肪も動物油や植物油、さらには魚油まで多岐にわたっている。これらの数多くの研究から得られた共通の見解は、飽和脂肪酸に富む動物性脂肪や $\omega 6/\omega 9$ 不飽和脂肪酸に富む植物油を多く含む飼料（高脂肪食）を動物に投与した場合には、炭水化物を多く含む餌（いわゆる普通食）と比較して、体重が増加してイ

Table 1 Gene-dietary fat interaction in the development of type 2 diabetes.

Type	Gene	polymorphism (rs#)	Location/Function	Reference
Lipid metabolism	<i>PPARG</i>	rs1801282	missense	57-59
	<i>LIPC</i>	rs2070895	5' UTR	60
		rs1800588	5' UTR	61
	<i>FABP2</i>	rs1799883	missense	62
Glucose metabolism	near <i>IRS1</i>	rs2943641	non-coding region	63
	<i>GIPR</i>	rs10423928	intron	64
Energy consumption	<i>ADRB2</i>	rs28365031	deletion	65

ンスリン抵抗性が出現し、結果的に代償的な血中インスリン濃度の上昇と血糖値の上昇が観察されるということに集約される(ω3高度不飽和脂肪酸に富む魚油ではそのような影響はみられない)⁶⁸⁾。Ahrénら^{69, 70)}は、高脂肪食を投与したラットやマウスの膵臓から単離したランゲルハンス島(膵島)を用いて、*in vitro*でのグルコース応答性インスリン分泌能が高脂肪食によって低下したことを報告しているが、そのような現象を認めなかったとする報告も複数存在する^{71, 72)}。生体レベルでは通常、高脂肪食による血糖値の上昇に伴ってβ細胞量が代償的に増加することがわかっている⁷³⁾。従って、高脂肪食それ自体による糖代謝への影響は、(少なくとも数週間の単位では)インスリン分泌能よりもインスリン抵抗性に関するものが主であると考えられる。

ラットやマウスに、脂肪エネルギー比率40~60%の高脂肪食を10週間前後投与すると、ヒトの場合と同様に総エネルギー摂取量が増加することに伴って、体重が約10~20%増加する⁶⁸⁾。高脂肪食による過食の機序として、摂食中枢である視床下部におけるインスリン⁷⁴⁾やレプチン⁷⁵⁾に対する感受性の低下(抵抗性)が示されているが、これまでの研究のほとんどが肥満(高脂肪食)と非肥満(普通食)の動物を比較した研究であり、高脂肪食それ自体による作用なのか、肥満を介した作用なのかは必ずしも明確でなかった。近年Thalerら⁷⁶⁾は、インスリン抵抗性やレプチン抵抗性の原因とされる視床下部での炎症性反応が、高脂肪食投与のごく早期(1~3日目)から肥満に先行して起こることを報告している。

総エネルギー摂取量が過剰となると全身の脂肪量は増加し、白色脂肪細胞の数や体積が増加する^{77, 78)}。脂肪細胞が肥大化すると、脂肪細胞から放出される脂肪酸の増加やアディポサイトカインの分泌異常(TNFα, IL-6, レジスチンの増加, アディポネクチンの減少)によって、骨格筋や肝臓にインスリン抵抗性が惹起される^{79, 80)}。骨格筋では、高脂肪食の投与により筋細胞内脂肪が増加し^{81, 82)}、インスリンシグナルが阻害されることでGLUT4を介した糖取り込みが障害される⁸³⁾。また、細胞膜のリン脂質の組成変化が、インスリン受容体の作用やGLUT4の機能に影響するとの報告もある⁸⁴⁾。骨格筋と同様に、高脂肪食投与時には肝臓にも脂肪が沈着し、インスリン作用の低下によって糖新生が亢進し、肝臓からの糖放出が増加する⁸⁵⁾。最近では、高脂肪食投与によって視床下部でインスリン抵抗性やレプチン抵抗性が出現することにより、迷走神経を介した肝糖放出の抑制機構が障害されることも報告されている^{86, 87)}。

5 既存の実験動物の問題点と新規モデルマウスの開発

前項4で示した動物実験の結果は、いずれも同一系統の動物を用いて普通食と高脂肪食とを比較し、糖代謝や体重へ及ぼす影響やその機序を解析したものである。一方で、高脂肪食環境下においてなぜ肥満や2型糖尿病の発症に個人差(個体差)が存在するのかという疑問に関しては、基礎研究からのアプローチがほとんど進んでいない。これまで行われている基礎研究のほとんどが、高脂肪食によって肥満や糖代謝異常が出現しやすい系統(Wistar ラット, Sprague-Dawley (SD) ラット, C57BL/6 マウス)を用いて行われているが、高脂肪食を投与してもこれらの代謝異常を発症しにくい系統も存在する⁸⁸⁻⁹⁰⁾。また、SD ラットのような非近交系動物では、単一の系統内でも高脂肪食投与時の代謝形質にばらつきが見られることが知られている⁹¹⁾。さらに、C57BL/6 マウスのような近交系動物であっても、高脂肪食投与時の代謝形質にはある程度のばらつきが確認されており⁹²⁾、その原因として胎児期や乳児期の成長とそれに伴うエピゲノム修飾や、腸内細菌の関与が指摘されつつあるが、その詳細については解明されていない。しかし、高脂肪食投与後の代謝形質、特に糖代謝に関する形質が明確に異なるモデル動物が得られるならば、その遺伝性の表現型を比較することによって、「脂肪摂取による2型糖尿病発症になぜ個人差が存在するのか」という疑問に対する基礎研究からのアプローチが可能となるのではないだろうか。そこで以下では、筆者らが選抜交配により作成した、高脂肪食投与時の耐糖能が遺伝的に異なる2系統の新規モデルマウスと、その解析から明らかとなりつつある知見を紹介したい。

5・1 高脂肪食投与後の耐糖能を指標としたマウスの選抜交配

筆者らは2001年より、高脂肪食投与後の耐糖能を指標としたマウスの連続選抜交配を行ってきた。本選抜交配は当初「高脂肪食投与後の耐糖能は次世代に伝播するのか」という疑問を検証するために開始された。このマウスの母集団は、高脂肪食投与時に耐糖能異常を来しやすいC57BL/6、肥満となりやすいAKR、両者に抵抗性を示すC3Hの3系統の交雑系マウスであり、遺伝子プールに多様性を有すると考えられるため、目的とする表現型を示す個体の選抜交配を繰り返せば、その形質と関連する遺伝子群を濃縮して抽出することが可能であると予想される。まず、この交雑系マウスに高脂肪食を10週間投与した後に経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)を行い、OGTT 120分の血糖値(BG_{120min})が高値を示す個体を選抜し交配を繰り返した。数世代の観察で、高

脂肪食投与後も正常耐糖能を維持する個体も一部存在していたため、2005年からはBG_{120min}が低値を示す個体の選抜交配も開始し、BG_{120min}が高値のマウスを選抜交配した個体群を Selectively-bred Diet-induced Glucose intolerance-Prone (SDG-P) 系、BG_{120min}が低値のマウスを選抜交配した個体群を -Resistant (SDG-R) 系とした。途中、妊娠率の問題から C57BL/6 との交雑を両系統に対して行い、高脂肪食の投与期間を10週間から5週間に短縮したが、その後20世代以上に渡って選抜交配が続いている⁹³⁾。

5・2 選抜交配過程で明らかとなった両系統の形質

SDG-P/R 両系統マウスの選抜における高脂肪食の投与を5週間として以降、選抜指標であるBG_{120min}に加えて、空腹時血糖値 (FBG)、高脂肪食の摂餌量、体重を測定してきた。すると、BG_{120min}やFBGといった糖代謝に関する形質は、選抜交配の世代が進むにつれて両系統間の差異が拡大し、それに伴って摂餌量や体重の差異も拡大していた⁹⁴⁾。これらの点から、高脂肪食投与による糖代謝異常の出現には、高脂肪食下における摂食行動の差異とそれに伴う体重増加の程度が密接に関与することが予想された。実際に、高脂肪食投与後のSDG-P系マウスは、SDG-R系と比較してインスリン感受性が低く⁹³⁾、腹腔内臓脂肪における炎症性サイトカインの遺

伝子発現上昇や肝臓、骨格筋への脂肪沈着が認められる。また、SDG-P系マウスの摂餌量をSDG-R系と同レベルに制限すると、自由摂食下のSDG-P系で見られた過度な体重増加や耐糖能の悪化は観察されず、高脂肪食投与後の糖代謝異常の出現には、高脂肪食の過食が重要であると考えられた。

5・3 膵ランゲルハンス島の解析

高脂肪食投与前の両系統マウスにOGTTを行うと、SDG-P系マウスはSDG-R系と比較して負荷後の血糖値が高く、負荷後15分での血中インスリン濃度の上昇が乏しく、インスリン分泌早期相を反映するインスリン分泌指数も低値であった (Fig. 1)。そこで両系統マウスから膵島を単離してグルコース応答性インスリン分泌能を測定したところ、SDG-P系マウスの膵島ではSDG-R系と比較して明らかな低値を示した。これらの結果は、高脂肪食投与後の単離膵島を用いた検討でも同様であった (Fig. 2)。従って、高脂肪食投与時の耐糖能異常の出現には、高脂肪食による膵島β細胞への直接作用よりも、遺伝的なβ細胞機能が重要であると考えられた。実際に、SDG-P系マウス一頭あたりβ細胞量は高脂肪食投与後で増加していたが (Fig. 3)、この代償的な「量」の増加があってもなお、「機能 (インスリン分泌能)」の低いSDG-P系マウスのβ細胞では高脂肪食下での糖代謝

Fig. 1 Blood glucose, plasma insulin, and insulinogenic index in oral glucose tolerance test (OGTT)⁹⁵⁾. Blood glucose and insulin levels, and insulinogenic index ($\Delta[\text{insulin}]_{0-15 \text{ min}}/\Delta[\text{glucose}]_{0-15 \text{ min}}$) in OGTT before and after HFD feeding. Mean $\pm$ SEM (before HFD, $n=5-14$; after HFD, $n=4-6$). SDG-R, open circle/column; SDG-P, closed square/column. * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$, vs. SDG-R mice at the same age.

Fig. 2 Insulin secretion from isolated islets of SDG-R and SDG-P mice⁹⁵⁾.
Glucose-induced insulin secretion from the islets isolated before and after 5-week HFD feeding. Insulin secretion in 60 min was normalized to intracellular insulin content and expressed as percentages. Mean $\pm$ SEM (n=9–10). * p <0.05, ** p <0.01, vs. SDG-R mice at the same age. † p <0.05, ††† p <0.001, vs. before HFD feeding in the same line of mice.

の悪化を抑制し得なかった⁹⁵⁾。

これらの結果をまとめると、SDG-P系マウスで観察される高脂肪食投与後の糖代謝異常の出現には、遺伝的な低インスリン分泌能に加えて、高脂肪食投与時の過食による体重増加とそれに伴うインスリン抵抗性の出現が重要であると考えられた。また、これらの形質は多世代に及ぶ選抜交配によって次第に濃縮されていることが

ら⁹⁴⁾、複数の遺伝子多型の集積によって決定される多遺伝子性の形質と推察される。これらの特徴は、ヒトで想定されている脂肪摂取と2型糖尿病発症との関係に影響を与える要因をよく反映しており、SDG-P/R系マウスは「脂肪摂取による2型糖尿病発症になぜ個人差が存在するのか」という疑問を解明しうる有益なモデル動物と考えられる。

6 おわりに

これまでの疫学調査、特に欧米人を対象とした大規模な観察研究では脂肪摂取と2型糖尿病発症との関係には一定の見解は得られていないが、遺伝的にインスリン分泌能が低いアジア人の断面調査、耐糖能異常者を対象としたいいくつかのコホート研究、そして糖・脂質代謝に関連する遺伝子型別の解析において、脂肪摂取量の増加に伴う2型糖尿病発症リスクの増加が示唆されている。脂肪摂取による糖代謝へのインパクトは個々人によって異なることが推察され、脂肪摂取による2型糖尿病発症のハイリスク群で想定される発症基盤は、筆者らが新たなモデルマウスを用いて行った動物実験の結果とも一致するものであった。今後、疫学的、臨床的な調査研究から脂肪摂取による2型糖尿病発症に関与する遺伝的背景(遺伝子-環境相互作用)の解明が進み、一方で基礎的な研究によって、その発症メカニズムの解析や介入手法の検討が行われることによって、現代人の生活環境に適した、より効率的な2型糖尿病の予防・治療法が確立されることが期待される。

Fig. 3 Immunostaining images and morphometric data of pancreatic islets of SDG-R and SDG-P mice⁹⁵⁾.
Double staining for insulin (brown) and glucagon (red). Original magnification, $\times 200$. Mean $\pm$ SEM (n=5–6). ** p <0.01, vs. SDG-R mice at the same age. † p <0.05, †† p <0.01, vs. before HFD feeding in the same line of mice. (巻頭カラー写真参照)

文 献

- 1) International Diabetes Federation, *IDF Diabetes Atlas 6th edn*, International Diabetes Federation, Brussels (2013).
- 2) E. W. Gregg, B. L. Cadwell, Y. J. Cheng, C. C. Cowie, D. E. Williams, L. Geiss, M. M. Engelgau & F. Vinicor, *Diabetes Care*, **27**, 2806-2812 (2004).
- 3) M. M. Islam, H. Horibe & F. Kobayashi, *J. Epidemiol.*, **9**, 155-162 (1999).
- 4) F. B. Hu, *Diabetes Care*, **34**, 1249-1257 (2011).
- 5) D. J. Kim, *Diabetes Metab. J.*, **35**, 303-308 (2011).
- 6) B. A. Khalid, R. Usha, M. L. Ng, C. T. Norella Kong & A. R. Tariq, *Med. J. Malaysia*, **45**, 8-13 (1990).
- 7) K. H. Yoon, J. H. Lee, J. W. Kim, J. H. Cho, Y. H. Choi, S. H. Ko, P. Zimmet & H. Y. Son, *Lancet*, **368**, 1681-1688 (2006).
- 8) A. Ramachandran, R. C. W. Ma & C. Snehalatha, *Lancet*, **375**, 408-418 (2010).
- 9) Y. Matsumura, *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, **10 Suppl**, S40-47 (2001).
- 10) Q. Wang, H. H. Jensen & S. R. Johnson, *Food policy*, **18**, 403-413 (1993).
- 11) S. Kim, S. Moon & B. M. Popkin, *Am. J. Clin. Nutr.*, **71**, 44-53 (2000).
- 12) W. Y. Fujimoto, K. Hershon, J. Kinyoun, W. Stolov, C. Weinberg, K. Ishiwata, H. Kajinuma, Y. Kanazawa & N. Kuzuya, *Tohoku J. Exp. Med.*, **141 Suppl**, S133-139 (1983).
- 13) M. P. Stern, C. Gonzalez, B. D. Mitchell, E. Villalpando, S. M. Haffner, & H. P. Hazuda, *Diabetes*, **41**, 484-492 (1992).
- 14) R. Kawate, M. Yamakido, Y. Nishimoto, P. H. Bennett, R. F. Hamman, & W. C. Knowler, *Diabetes Care*, **2**, 161-170 (1979).
- 15) C. H. Tsunehara, D. L. Leonetti & W. Y. Fujimoto, *Am. J. Clin. Nutr.*, **52**, 731-738 (1990).
- 16) J. A. Marshall, R. F. Hamman & J. Baxter, *Am. J. Epidemiol.*, **134**, 590-603 (1991).
- 17) A. C. Thanopoulou, B. G. Karamanos, F. V. Angelico, S. H. Assaad-Khalil, A. F. Barbato, M. P. Del Ben, P. B. Djordjevic, V. S. Dimitrijevic-Sreckovic, C. A. Gallotti, N. L. Katsilambros, I. N. Migdalis, M. M. Mrabet, M. K. Petkova, D. P. Roussi & M. T. P. Tenconi, *Diabetes Care*, **26**, 302-307 (2003).
- 18) F. A. van de Laar, E. H. van de Lisdonk, P. L. B. J. Lucassen, J. M. H. Tigchelaar, S. Meyboom, J. Mulder, H. J. M. van den Hoogen, G. E. H. M. Rutten, & C. van Weel, *Br. J. Gen. Pract.*, **54**, 177-182 (2004).
- 19) J. A. Marshall, S. Hoag, S. Shetterly, & R. F. Hamman, *Diabetes Care*, **17**, 50-56 (1994).
- 20) E. J. Feskens, S. M. Virtanen, L. Räsänen, J. Tuomilehto, J. Stengård, J. Pekkanen, A. Nissinen & D. Kromhout, *Diabetes Care*, **18**, 1104-1112 (1995).
- 21) J. Lindström, M. Peltonen, J. G. Eriksson, A. Louheranta, M. Fogelholm, M. Uusitupa, & J. Tuomilehto, *Diabetologia*, **49**, 912-920 (2006).
- 22) J. H. Medalie, J. B. Herman, U. Golgbourt & C. M. Pappier, *Adv. Metab. Disord.*, **9**, 93-110 (1978).
- 23) H. Lundgren, C. Bengtsson, G. Blohmé, B. Isaksson, L. Lapidus, R. A. Lenner, A. Saaek & E. Winther, *Am. J. Clin. Nutr.*, **49**, 708-712 (1989).
- 24) E. J. Feskens & D. Kromhout, *Am. J. Epidemiol.*, **130**, 1101-1108 (1989).
- 25) B. A. Swinburn, P. A. Metcalf & S. J. Ley, *Diabetes Care*, **24**, 619-624 (2001).
- 26) D. L. Leonetti, C. H. Tsunehara, P. W. Wahl & W. Y. Fujimoto, *Am. J. Hum. Biol.*, **8**, 55-67 (1996).
- 27) R. Micha & D. Mozaffarian, *Lipids*, **45**, 893-905 (2010).
- 28) E. Christiansen, S. Schnider, B. Palmvig, E. Tauber-Lassen & O. Pedersen, *Diabetes Care*, **20**, 881-887 (1997).
- 29) B. Vessby, M. Uusitupa, K. Hermansen, G. Riccardi, A. A. Rivellese, L. C. Tapsell, C. Näslén, L. Berglund, A. Louheranta, B. M. Rasmussen, G. D. Calvert, A. Maffettone, E. Pedersen, I. B. Gustafsson, L. H. Storlien, KANWU Study, *Diabetologia*, **44**, 312-319 (2001).
- 30) J. A. Paniagua, A. G. de la Sacristana, E. Sánchez, I. Romero, A. Vidal-Puig, F. J. Berral, A. Escribano, M. J. Moyano, P. Perez-Martinez, J. Lopez-Miranda & F. Perez-Jimenez, *J. Am. Coll. Nutr.*, **26**, 434-444 (2007).
- 31) F. Pérez-Jiménez, J. López-Miranda, M. D. Pinillos, P. Gomez, E. Paz-Rojas, P. Montilla, C. Marín, M. J. Velasco, A. Blanco-Molina, J. A. Jiménez Perepérez & J. M. Ordovás, *Diabetologia*, **44**, 2038-2043 (2001).
- 32) J. Salmerón, F. B. Hu, J. E. Manson, M. J. Stampfer, G. A. Colditz, E. B. Rimm, & W. C. Willett, *Am. J. Clin. Nutr.*, **73**, 1019-1026 (2001).
- 33) R. M. van Dam, W. C. Willett, E. B. Rimm, M. J. Stampfer & F. B. Hu, *Diabetes Care*, **25**, 417-424 (2002).
- 34) K. A. Meyer, L. H. Kushi, D. R. Jacobs & A. R. Folsom, *Diabetes Care*, **24**, 1528-1535 (2001).
- 35) A. H. Harding, N. E. Day, K. T. Khaw, S. Bingham, R. Luben, A. Welsh & N. J. Wareham, *Am. J. Epidemiol.*, **159**, 73-82 (2004).
- 36) S. Stender & J. O. R. Dyerberg, *Brain Behav. Evol.*, **48**, 61-66 (2004).
- 37) F. B. Hu, J. E. Manson, M. J. Stampfer, G. Colditz, S. Liu, C. G. Solomon & W. C. Willett, *N. Engl. J. Med.*, **345**, 790-797 (2001).
- 38) G. A. Bray, J. C. Lovejoy, S. R. Smith, J. P. DeLany, M. Lefevre, D. Hwang, D. H. Ryan & D. A. York, *J. Nutr.*, **132**, 2488-2491 (2002).
- 39) W. C. Willett, *Scand. J. Nutr.*, **47**, 58-67 (2003).
- 40) G. A. Bray & B. M. Popkin, *Am. J. Clin. Nutr.*, **68**, 1157-1173 (1998).
- 41) K. H. Duncan, J. A. Bacon & R. L. Weinsier, *Am. J. Clin. Nutr.*, **37**, 763-767 (1983).
- 42) A. Tremblay, G. Plourde, J. P. Després & C. Bouchard, *Am. J. Clin. Nutr.*, **49**, 799-805 (1989).
- 43) A. Tremblay, N. Lavallée, N. Almérás, L. Allard, J. P. Després & C. Bouchard, *Am. J. Clin. Nutr.*, **53**, 1134-1137 (1991).

- 44) R. J. Stubbs, P. Ritz, W. A. Coward & A. M. Prentice, *Am. J. Clin. Nutr.*, **62**, 330-337 (1995).
- 45) A. Astrup, G. K. Grunwald, E. L. Melanson, W. H. Saris & J. O. Hill, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, **24**, 1545-1552 (2000).
- 46) S. Yu-Poth, G. Zhao, T. Etherton, M. Naglak, S. Jonnalagadda & P. M. Kris-Etherton, *Am. J. Clin. Nutr.*, **69**, 632-646 (1999).
- 47) M. Uusitupa, A. Louheranta, J. Lindström, T. Valle, J. Sundvall, J. Eriksson, and J. Tuomilehto, *Br. J. Nutr.*, **83 Suppl 1**, S137-142 (2000).
- 48) The Diabetes Prevention Program Research Group, *Diabetes Care*, **22**, 623-634 (1999).
- 49) J. Tuomilehto, J. Lindström, J. G. Eriksson, T. T. Valle, H. Hämäläinen, P. Ilanne-Parikka, S. Keinänen-Kiukaanniemi, M. Laakso, A. Louheranta, M. Rastas, V. Salminen, M. Uusitupa & Finnish Diabetes Prevention Study Group, *N. Engl. J. Med.*, **344**, 1343-1350 (2001).
- 50) W. C. Knowler, E. Barrett-Connor, S. E. Fowler, R. F. Hamman, J. M. Lachin, E. A. Walker, D. M. Nathan, & Diabetes Prevention Program Research Group, *N. Engl. J. Med.*, **346**, 393-403 (2002).
- 51) M. Fukushima, H. Suzuki & Y. Seino, *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **66**, S37-43 (2004).
- 52) J. C. N. Chan, V. Malik, W. Jia, T. Kadowaki, C. S. Yajnik, K. H. Yoon, & F. B. Hu, *JAMA*, **301**, 2129-2140 (2009).
- 53) P. Poulsen, K. O. Kyvik, A. Vaag, & H. Beck-Nielsen, *Diabetologia*, **42**, 139-145 (1999).
- 54) J. Kaprio, J. Tuomilehto, M. Koskenvuo, K. Romanov, A. Reunanen, J. Eriksson, J. Stengård, & Y. A. Kesäniemi, *Diabetologia*, **35**, 1060-1067 (1992).
- 55) T. A. Manolio, F. S. Collins, N. J. Cox, D. B. Goldstein, L. A. Hindorff, D. J. Hunter, M. I. McCarthy, E. M. Ramos, L. R. Cardon, A. Chakravarti, J. H. Cho, A. E. Guttacher, A. Kong, L. Kruglyak, E. Mardis, C. N. Rotimi, M. Slatkin, D. Valle, A. S. Whittemore, M. Boehnke, A. G. Clark, E. E. Eichler, G. Gibson, J. L. Haines, T. F. C. Mackay, S. A. McCarrroll & P. M. Visscher, *Nature*, **461**, 747-753 (2009).
- 56) D. Thomas, *Nat. Rev. Genet.*, **11**, 259-272 (2010).
- 57) J. Robitaille, J. P. Després, L. Pérusse, & M. C. Vohl, *Clin. Genet.*, **63**, 109-116 (2003).
- 58) R. E. Pisabarro, C. Sanguinetti, M. Stoll & D. Prendez, *Diabetes Care*, **27**, 2251-2252 (2004).
- 59) A. Lamri, C. Abi Khalil, R. Jaziri, G. Velho, O. Lantieri, S. Vol, P. Froguel, B. Balkau, M. Marre & F. Fumeron, *Int J Obes (Lond)*, **36**, 218-224 (2012).
- 60) B. Todorova, A. Kubaszek, J. Pihlajamäki, J. Lindström, J. Eriksson, T. T. Valle, H. Hämäläinen, P. Ilanne-Parikka, S. Keinänen-Kiukaanniemi, J. Tuomilehto, M. Uusitupa, M. Laakso, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **89**, 2019-2023 (2004).
- 61) P. Gómez, F. Perez-Jimenez, C. Marín, J. A. Moreno, M. J. Gómez, C. Bellido, P. Perez-Martinez, F. Fuentes, J. A. Paniagua, & J. Lopez-Miranda, *J. Mol. Endocrinol.*, **34**, 331-338 (2005).
- 62) C. Marín, F. Perez-Jimenez, P. Gómez, J. Delgado, J. A. Paniagua, A. Lozano, B. Cortés, Y. Jiménez-Gómez, M. J. Gómez & J. Lopez-Miranda, *Am. J. Clin. Nutr.*, **82**, 196-200 (2005).
- 63) U. Ericson, G. Rukh, I. Stojkovic, E. Sonestedt, B. Gullberg, E. Wirfalt, P. Wallstrom & M. Orho-Melander, *Am. J. Clin. Nutr.*, **97**, 208-216 (2013).
- 64) E. Sonestedt, V. Lyssenko, U. Ericson, B. Gullberg, E. Wirfalt, L. Groop & M. Orho-Melander, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **97**, E810-818 (2012).
- 65) N. Siitonen, J. Lindström, J. Eriksson, T. T. Valle, H. Hämäläinen, P. Ilanne-Parikka, S. Keinänen-Kiukaanniemi, J. Tuomilehto, M. Laakso & M. Uusitupa, *Diabetologia*, **47**, 1416-1424 (2004).
- 66) L. Qi, M. C. Cornelis, C. Zhang, R. M. van Dam & F. B. Hu, *Am. J. Clin. Nutr.*, **89**, 1453-1458 (2009).
- 67) H. P. Himsworth, *J. Physiol. (Lond)*, **81**, 29-48 (1934).
- 68) R. Buettner, J. Schölmerich & L. C. Bollheimer, *Obesity (Silver Spring)*, **15**, 798-808 (2007).
- 69) B. Åhrén, E. Simonsson, A. J. Scheurink, H. Mulder, U. Myrsén & F. Sundler, *Metab. Clin. Exp.*, **46**, 97-106 (1997).
- 70) B. Åhrén, T. Gudbjartsson, A. N. Al-Amin, H. Mårtensson, U. Myrsén-Axcrona, S. Karlsson, H. Mulder & F. Sundler, *Pancreas*, **18**, 75-83 (1999).
- 71) I. Briaud, C. L. Kelpie, L. M. Johnson, P. O. T. Tran & V. Poitout, *Diabetes*, **51**, 662-668 (2002).
- 72) J. Matsui, Y. Terauchi, N. Kubota, I. Takamoto, K. Eto, T. Yamashita, K. Kameda, T. Yamauchi, J. Kamon, S. Kita, M. Noda & T. Kadowaki, *Diabetes*, **53**, 2844-2854 (2004).
- 73) M. K. Lingohr, R. Buettner & C. J. Rhodes, *Trends Mol. Med.*, **8**, 375-384 (2002).
- 74) D. J. Clegg, K. Gotoh, C. Kemp, M. D. Wortman, S. C. Benoit, L. M. Brown, D. D'Alessio, P. Tso, R. J. Seeley & S. C. Woods, *Physiol. Behav.*, **103**, 10-16 (2011).
- 75) K. El-Haschimi, D. D. Pierroz, S. M. Hileman, C. Björbaek & J. S. Flier, *J. Clin. Invest.*, **105**, 1827-1832 (2000).
- 76) J. P. Thaler, C.-X. Yi, E. A. Schur, S. J. Guyenet, B. H. Hwang, M. O. Dietrich, X. Zhao, D. A. Sarruf, V. Izgur, K. R. Maravilla, H. T. Nguyen, J. D. Fischer, M. E. Mattsen, B. E. Wisse, G. J. Morton, T. L. Horvath, D. G. Baskin, M. H. Tschöp & M. W. Schwartz, *J. Clin. Invest.*, **122**, 153-162 (2012).
- 77) F. Belzung, T. Raclot & R. Groscolas, *Am. J. Physiol.*, **264**, R1111-1118 (1993).
- 78) S. W. Corbett, J. S. Stern & R. E. Keesey, *Am. J. Clin. Nutr.*, **44**, 173-180 (1986).
- 79) R. C. Moraes, A. Blondet, K. Birkenkamp-Demtroeder, J. Tirard, T. F. Orntoft, A. Gertler, P. Durand, D. Naville & M. Bégeot, *Endocrinology*, **144**, 4773-4782 (2003).
- 80) M. E. F. Vázquez-Vela, N. Torres, & A. R. Tovar, *Arch. Med. Res.*, **39**, 715-728 (2008).

- 81) R. L. Dobbins, L. S. Szczepaniak, B. Bentley, V. Esser, J. Myhill & J. D. McGarry, *Diabetes*, **50**, 123-130 (2001).
- 82) J. S. Lee, *J. Appl. Physiol.*, **100**, 1467-1474 (2006).
- 83) J. R. Zierath, K. L. Houseknecht, L. Gnudi, & B. B. Kahn, *Diabetes*, **46**, 215-223 (1997).
- 84) D. A. Pan & L. H. Storlien, *J. Nutr.*, **123**, 512-519 (1993).
- 85) P. Yaqoob, E. J. Sherrington, N. M. Jeffery, P. Sanderson, D. J. Harvey, E. A. Newsholme & P. C. Calder, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **27**, 297-310 (1995).
- 86) A. Pocai, K. Morgan, C. Buettner, R. Gutierrez-Juarez, S. Obici, & L. Rossetti, *Diabetes*, **54**, 3182-3189 (2005).
- 87) H. Ono, A. Pocai, Y. Wang, H. Sakoda, T. Asano, J. M. Backer, G. J. Schwartz & L. Rossetti, *J. Clin. Invest.*, **118**, 2959-2968 (2008).
- 88) R. Schemmel, O. Mickelsen & J. L. Gill, *J. Nutr.*, **100**, 1041-1048 (1970).
- 89) D. B. West, C. N. Boozer, D. L. Moody & R. L. Atkinson, *Am. J. Physiol.*, **262**, R1025-1032 (1992).
- 90) M. Rossmeisl, J. S. Rim, R. A. Koza & L. P. Kozak, *Diabetes*, **52**, 1958-1966 (2003).
- 91) B. E. Levin, J. Triscari & A. C. Sullivan, *Am. J. Physiol.*, **245**, R364-371 (1983).
- 92) R. Burcelin, V. Crivelli, A. Dacosta, A. Roy-Tirelli & B. Thorens, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **282**, E834-842 (2001).
- 93) M. Nagao, A. Asai, M. Kawahara, Y. Nakajima, Y. Sato, K. Tanimura, F. Okajima, M. Takaya, M. Sudo, S. Takemitsu, T. Harada, H. Sugihara & S. Oikawa, *J. Diabetes Invest.*, **3**, 245-251 (2012).
- 94) M. Nagao, A. Asai, H. Sugihara, & S. Oikawa, *Endocr. J.* in press.
- 95) M. Nagao, A. Asai, W. Inaba, M. Kawahara, Y. Shuto, S. Kobayashi, D. Sanoyama, H. Sugihara, S. Yagihashi & S. Oikawa, *PLoS One*, **9**, e84725 (2014).