

ビタミンA欠乏ラットにおけるアディポサイトカインの変動とインスリン抵抗性

池田 涼子*・畠中 千鶴**・谷 政 八*

仁愛大学人間生活学部健康栄養学科* 仁愛短期大学生活科学学科専攻科食物栄養専攻**

A Change of Adipo-cytokine Promoting Insulin Resistance in Vitamin A-Deficient rats

Ryouko IKEDA, Chidzuru HATAKENAKA, Masahachi TANI

*Faculty of Human Life, Jin-ai University **Department of Human Life science, Jin-ai women's college

In the previous study, a tendency of the glucose intolerance in the vitamin A-deficient rats was observed. In generally, retinol-binding protein (RBP) is known as an insulin resistance factor, and its serum concentration is hard to be affected by the nourishment status of the vitamin A. Therefore we investigated a change of RBP and other adipo-cytokine to clarify a cause of the glucose intolerance in the vitamin A-deficient rats.

Male Wistar-strain rats (N=13) and male type 2 diabetes model (GK) rats (N=12) were purchased from Clea Japan Inc. Each strain rats were divided into the normal-diet group or the vitamin A-deficient diet group. Every rat was trained to daily meal feeding (9:00-18:00) to measure serum glucose. After 6 weeks of these dietary regiments, serum glucose was higher in the GK rats than the Wistar rats. Serum insulin was significantly increased in the GK rats, as compare as the Wistar rats. In the GK rats, a tendency to high insulin concentration was shown in vitamin A deficiency. Serum RBP4 was significantly decreased against the increase of resistin and TNF- α in the vitamin A-deficient rats. Serum adiponectin was not changed in each group. Leptin and visfatin showed tendency or significant decrease in vitamin A-deficient rats.

These results suggested that insulin resistance was induced by some adipo-cytokines in vitamin A-deficient rats, but RBP4 was decreased in high insulin group. Therefore, it is thought that the influence of RBP4 on insulin resistance is secondary in vitamin A deficiency.

キーワード：ビタミンA欠乏、レチノール結合タンパク質 (RBP)、アディポサイトカイン、インスリン抵抗性

Keywords: vitamin A deficiency, retinol-binding protein(RBP), adipo-cytokine, insulin resistance

緒 言

糖尿病 (Diabetes Mellitus: DM) は、糖利用促進ホルモンであるインスリンの作用不全により耐糖能に

異常をきたし、血清中グルコース濃度 (血糖値) の至適維持が困難になる疾患であり、エネルギーの過剰摂取や運動不足など環境因子が発症要因の一つとなるII型糖尿病 (インスリン非依存型糖尿病 Non Insulin-

dependent diabetes mellitus: NIDDM) は生活習慣病としても分類されている。

近年、Ⅱ型糖尿病の病態解明が進むにつれ、インスリンの作用発揮に関与し、耐糖能を調節するアディポサイトカイン (アディポカイン) が注目を集めている。アディポサイトカインとは、特定の臓器から分泌されるこれまでのホルモンとは異なり、内臓脂肪細胞の分化過程で成熟脂肪細胞において合成され、細胞外に分泌される内分泌因子と定義されている。全身の脂肪組織のうち、おもに内臓脂肪で盛んに合成・分泌される数種類の生理活性物質の総称であり、本来は脂肪組織そのものの代謝に関与している。一方で、脂肪組織の肥大化 (マスト化) による一部のアディポサイトカインの分泌亢進がインスリン抵抗性や動脈硬化のリスクを上昇させることも解明されており、メタボリックシンドローム (内臓脂肪症候群) の予防、治療の観点から、インスリン抵抗性や動脈硬化のリスクを上昇させるインスリン抵抗性サイトカインとこれらのリスクを低下させるインスリン感受性サイトカインに分類され、一般にも認知が進んでいる。

肥満によりマスト化した脂肪細胞 (肥満細胞・マスト細胞) では後者にかわって前者の分泌が亢進する。インスリン抵抗性サイトカインには Plasminogen activator inhibitor-1 (プラスミノゲン活性化抑制因子: PAI-1)、Heparin-binding EGF-like growth factor (ヘパリン結合性上皮増殖因子様増殖因子: HB-EGF)、レジスチン、Tumor Necrosis Factor- α (腫瘍壊死因子: TNF- α) などのほか、内臓脂肪由来のビタミンA輸送担体である retinol-binding protein 4 (RBP4) も挙げられており、RBP4の発現増加がインスリン抵抗性を惹起することが明らかにされている^{1,2,3)}。最近のRBP4に関する研究により、RBP4が組織における糖の取り込みを阻害することが判明したほか、脂肪組織におけるRBP4の発現増加がインスリン抵抗性を惹起することが明らかにされている^{4,5)}。また、インスリン抵抗性を呈する患者群では、有意に血清中のRBP濃度が上昇していることが報告されているほか、動物を用いた検討においても血清中RBP4濃度とインスリンの最終的な作用標的である糖輸送担体 GLUT-4発現量の逆相関が示されていることから、

RBP4がインスリン抵抗性を誘導するアディポサイトカインの一つである可能性が強く指摘されている^{6,7)}。加えて、細胞内のアルデヒド型ビタミンA (レチナール) はビタミンAの核内受容体である RXR (retinoid X receptor) を介した脂肪産生を抑制し、エネルギー代謝を調節するという報告があり、ビタミンA栄養の変動が糖尿病に関与する可能性が注目されている^{8,9,10)}。

以上の知見より、生体内におけるビタミンA栄養が糖尿病の病態に影響を与えることが示唆されるが、動物モデルを用いたビタミンAの栄養状態と糖尿病の関連性を検討した報告は少ない。先の研究において、糖尿病の遺伝的素因を持つラットにビタミンA欠乏食を与えたところ、インスリン抵抗性の惹起が観察されたが、インスリンの作用に関連するアディポサイトカイン群の検討には至らなかった¹¹⁾。これより、本実験ではビタミンAの要求が高い幼若ラットを用いて食餌性ビタミンA欠乏の影響が顕著な実験モデルを設定し、ビタミンA欠乏下における各種アディポサイトカインの血中濃度と糖尿病の病態の関係について、検討を行った。

方 法

1. 動物および飼育条件

日本クレア社 (大阪) より3週齢のWistar系雄性ラット13匹およびⅡ型糖尿病モデル動物であるGK系ラット12匹を購入した。試験動物は3日間の予備飼育ののち、各群の平均体重が近似となるよう2群に分け、それぞれの系を正常食投与群、ビタミンA欠乏食投与群とした。これより、Wistar系正常食群 (WN群、n=7)、Wistar系ビタミンA欠乏食群 (WR群、n=6)、GK系正常食群 (GN群、n=6)、GK系ビタミンA欠乏食群 (GR群、n=6) とし、本飼育開始より6週間の飼育観察を行った。(Table.1)

試験飼料はAIN-93G組成に基づき調整し、WR群およびGR群にはAIN-93G組成に基づく飼料配合中のビタミン混合にビタミンAレチノールが含まれていないビタミンA欠乏食を投与した。また、飼料中のタンパク質給源であるカゼインには、精製の過程で脂溶性ビタミンが混入することから、全群の飼料中カゼイ

ンを日本クレア社製のビタミンA除去カゼインに統一した (Table.2)。

また、空腹時の血中グルコース濃度 (血糖値) 測定に際し各ラットの摂食時間を一定にする必要があるため、飼育中は毎日 9 : 00~18 : 00 の給餌時間制限 (ミールフィーディング) を行った。飲用水は自由摂取とした。

全てのラットは仁愛短期大学倫理委員会の承認にもとづき、恒温 (18~25℃)、恒湿 (40~60%)、直射日光を避けた12時間の昼夜交替照明の静かな環境で丁重に飼育された。

解剖前日は絶食を行い、飼育終了後に全血を採取し、すみやかに遠心分離 (4℃、3000回転、15分間) を行い、血清を得た。試料は-40℃で保存した後、インスリンおよびアディポサイトカイン濃度の測定に用いた。

Table.1 試験動物 群分け表

	Wistar 系ラット	GK 系ラット
正常食群	WN 群	GN 群
ビタミンA欠乏食群	WR 群	GR 群

Table.2 飼料組成表

AIN-93G 組成は1993年にアメリカ国立栄養研究所から発表されたマウス・ラット対象の成長・一般栄養試験用標準精製試料である。本実験では RD 群にはビタミンA除去ビタミン混合を用いて調整した飼料を給与した。

	N	RD
コーンスターチ	529.5	529.5
ミルクカゼイン*	200	200
スクロース	100	100
大豆油	70	70
ミネラルミックス**	35	35
ミネラルミックス (Fe 除去) **	—	—
ビタミンミックス**	10	—
ビタミンミックス (VA 除去) **	—	10
L-シスチン	3	3
酒石酸コリン	2.5	2.5
BHQ	0.014	0.014
セルロース	50	50
Total	1000.01	1000.01

*ビタミンA除去カゼイン

** AIN-93G 組成

2. 血中グルコース濃度の定量

血清中グルコース濃度の測定は簡易型血糖値測定器 (プレジジョンエクシード Medi Sense INC.) を用い、

本飼育開始当日を含め飼育終了まで1週ごとに16 : 00 に全群の血糖を測定した。前回の給餌より7時間経過したラットの尾部静脈から0.05mL 程度の静脈血を測定器付属の電極に採取し、これをただちに測定値に挿入してラットの空腹時血糖値を測定した。

3. 血清中インスリン濃度の測定

インスリン測定キット (森永生科学研究所) を用い、ELISA 法 (Enzyme-linked immunosolvent assay) にてラット血清中インスリン濃度を測定した。ELISA 法は抗原抗体反応を利用したペプチドホルモン等の基質依存的な特異的定量法である。本キットを用い一次抗体を接着させたプレートに抗原であるインスリンを加えて複合体を形成させた後、二次抗体を結合させ、これを発色させたものについて主波長450nm、副波長630nm の多波長測定で比色定量した。比色定量にはマイクロプレートリーダー (Model550 BIO RAD INC.) を用いた。

4. 血清中 RBP 濃度の測定

Dual Mouse/ Rat RBP4 ELISA キット (Adipogen 社) を用い、波長450nm でラット血清中 RBP 濃度を比色定量した。

5. 血清中レジスチン濃度の測定

ラットレジスチン ELISA キット (B-bridge International, INC.) を用い、波長450nm でラット血清中レジスチン濃度を測定した。

6. 血清中 TNF-α 濃度の測定

TNF-α ラット ELISA キット (森永生科学研究所) を用い、波長450nm でラット血清 TNF-α 濃度を比色定量した。

7. 血清中レプチン濃度の測定

レプチン測定キット (森永生科学研究所) を用い、ELISA 法、主波長450nm、副波長630nm の多波長測定でラット血清中レプチン濃度を比色定量した。

8. 血清中ビスファチン濃度の測定

Visfatin, Extracellular, Mouse/ Rat, ELISA キット(Adipogen 社)を用い、波長450nmでラット血清中ビスファチン濃度を比色定量した。

9. 血清中アディポネクチン濃度の測定

マウス/ラットアディポネクチン ELISA キット(大塚製薬株式会社)を用い、波長450nmでラット血清中アディポネクチン濃度を比色定量した。

10. 統計処理

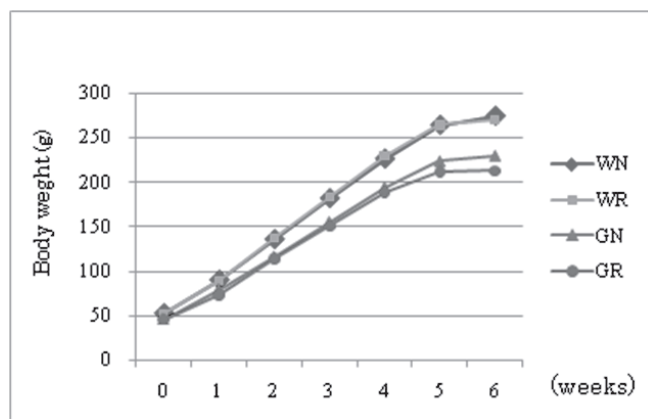
データは全群について棄却検定の後、二元配置分散分析をおこなった。これにより有意差があった項目については Scheffe の多重比較による有意差の検定をおこなった。

母平均の差については、 $p < 0.05$ の場合に有意差ありとした。以上の統計解析には SPSS (SPSS Japan INC.) を用いた。

結 果

1. ビタミンA欠乏食投与による成長曲線、飼料摂取量、飼料効率への影響

成長曲線とは飼育期間における試験動物の体重を経



時的に表したものである。成長曲線は、Wistar 系ラットに対し、GK 系ラットで有意に低値を示した。GK 系ラットでは、ビタミンA欠乏食投与 (GR) 群で低値傾向を示した (Fig.1)。

飼料摂取量は全群とも有意差はみられなかったが、飼料効率は Wistar 系ラットに対し、GK 系ラットで有意に低値を示した。また、Wistar 系および GK 系ラットともに、ビタミンA欠乏食投与群で低値傾向を示した。飼料効率とは飼料 1g あたりの体重増加率を百分率で表した値であり、成長曲線と同様の傾向を示した (Table.3)。

2. ビタミンA欠乏食投与による血中グルコース濃度への影響

血中グルコース濃度は、飼育開始時には全群間で差がみられなかった。飼育2週目以降、飼育終了までの全期間では Wistar 系ラットに比し GK 系ラットで有意に高値を示し、遺伝的要因による GK 系ラットの耐糖能の異常が確認された。また、両系統ともにビタミンA欠乏食投与による血清中グルコース濃度への影響はみられなかった (Fig.2)。

Fig.1 成長曲線

WN 群: Wistar 系正常食群
WR 群: Wistar 系ビタミンA欠乏食群
GN 群: GK 系正常食群
GR 群: GK 系ビタミンA欠乏食群

Wistar 系および GK 系ラットをそれぞれ正常食 (N) 群とビタミンA欠乏食群に分け、6週間の飼育観察を行い、1週間ごとの体重の経時変化を集計した。グラフの数値は各群の平均値を示している。

Table.3 飼料摂取量、飼料効率

	WN 群	WR 群	GN 群	GR 群
飼料摂取量 (g)	634.2±51.0	652.9±40.4	665.7±38.8	691.8±77.1
飼料効率 (%)	35.0±2.3	33.4±2.5	27.6±1.7**	24.2±1.8**

WN 群: Wistar 系正常食群、WR 群: Wistar 系ビタミンA欠乏食群

GN 群: GK 系 (II型糖尿病モデルラット) 正常食群、GR 群: GK 系ビタミンA欠乏食群

Wistar 系および GK 系ラットを正常食 (N) 群とビタミンA欠乏食群に分け、6週間の飼育観察を行った。

飼料摂取量は飼育期間中の摂食量の総和を平均化したものであり、飼料効率は飼料 1g あたりの体重の増加割合を示している。表中の数値は各群の平均値±標準偏差を表し、有意差は** $p < 0.01$ で示した。

3. ビタミンA欠乏食投与による血清中インスリン濃度への影響

血清中インスリン濃度は Wistar 系ラットに比し、GK 系ラットで有意に高値を示した。また、GK 系ラットではビタミンA欠乏食群で高値傾向を示した (Fig.3)。GK 系ラットにおいて血清中のグルコース濃度およびインスリン濃度の双方が高値であったことから、GN 群・GR 群ともにインスリン抵抗性が亢進したと考えられた。GK 系ラットは加齢とともにインスリン抵抗性が増大し、飽食時にはしばしば高インスリン血症が観察される¹²⁾。本実験の被験動物は飼育終了時において9週齢と比較的幼若であるが、GK 系ラットの特徴があらわれたものと推察され、より長期の

飼育によって、これらの傾向はさらに顕著になるものと考えられた。

4. ビタミンA欠乏食投与による血清中インスリン抵抗性アディポサイトカイン濃度への影響

血清中 RBP4濃度は、ビタミンA欠乏食投与群で有意に低値を示した。また、Wistar 系と GK 系ラットの比較では有意差はみられなかった (Fig.4)。緒言で述べたとおり、RBP4は耐糖能異常との関連性が指摘されている。本実験では、GK 系ラットでインスリン抵抗性の惹起傾向がみられたが、血清 RBP4濃度は重篤なビタミンA欠乏を反映して低値を示していることから、本実験では RBP4以外のアディポサイトカイン

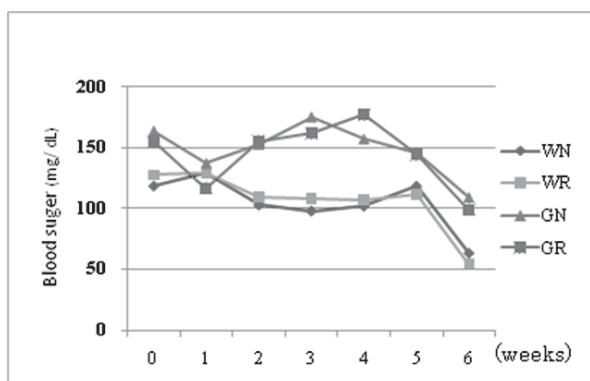


Fig.2 血中グルコース濃度の経時的変化

WN 群: Wistar 系正常食群

WR 群: Wistar 系ビタミンA欠乏食群

GN 群: GK 系正常食群

GR 群: GK 系ビタミンA欠乏食群

Wistar 系および GK 系ラットをそれぞれ正常食 (N) 群とビタミンA欠乏食群に分け、本飼育開始より1週間ごとの血糖値の平均を集計した。給餌に際しては時間制限を行い、絶食後8時間経過したものを測定した。

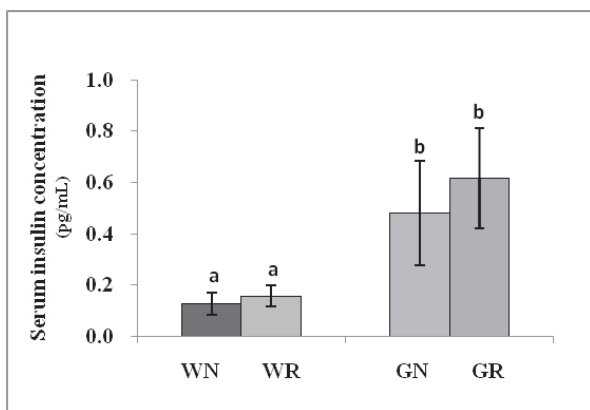


Fig.3 血清中インスリン濃度

WN 群: Wistar 系正常食群

WR 群: Wistar 系ビタミンA欠乏食群

GN 群: GK 系正常食群

GR 群: GK 系ビタミンA欠乏食群

Wistar 系および GK 系ラットをそれぞれ正常食 (N) 群とビタミンA欠乏食群に分け、本飼育開始より6週間目の血清を採取し、インスリン濃度を測定した。カラムの数値は各群の平均値±標準偏差を表し、有意差 ($p < 0.05$) は異なるアルファベットで示した。

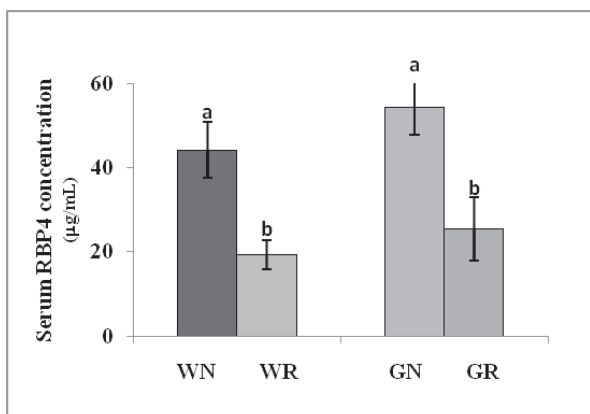


Fig.4 血清中 RBP4濃度

WN 群: Wistar 系正常食群

WR 群: Wistar 系ビタミンA欠乏食群

GN 群: GK 系正常食群

GR 群: GK 系ビタミンA欠乏食群

Wistar 系および GK 系ラットをそれぞれ正常食 (N) 群とビタミンA欠乏食群に分け、本飼育開始より6週間目の血清を採取し、インスリン濃度を測定した。カラムの数値は各群の平均値±標準偏差を表し、有意差 ($p < 0.05$) は異なるアルファベットで示した。

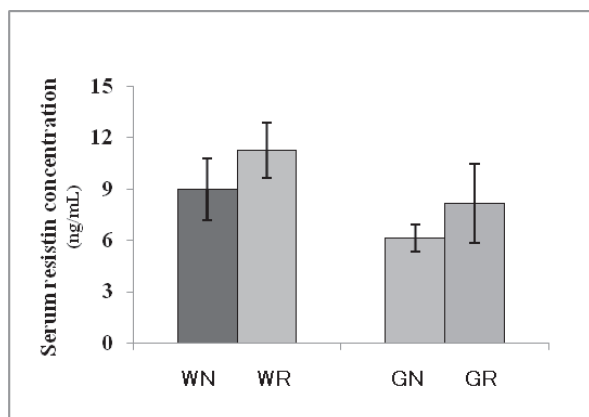


Fig.5 血清中レジスチン濃度

WN 群: Wistar 系正常食群

WR 群: Wistar 系ビタミンA 欠乏食群

GN 群: GK 系正常食群

GR 群: GK 系ビタミンA 欠乏食群

Wistar 系および GK 系ラットをそれぞれ正常食 (N) 群とビタミンA 欠乏食群に分け、本飼育開始より6 週間目の血清を採取し、インスリン濃度を測定した。カラムの数値は各群の平均値±標準偏差を表した。

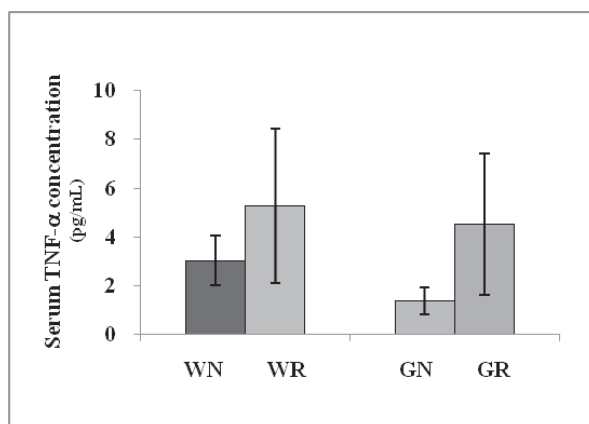


Fig.6 血清中 TNF-α 濃度

WN 群: Wistar 系正常食群

WR 群: Wistar 系ビタミンA 欠乏食群

GN 群: GK 系正常食群

GR 群: GK 系ビタミンA 欠乏食群

Wistar 系および GK 系ラットをそれぞれ正常食 (N) 群とビタミンA 欠乏食群に分け、本飼育開始より6 週間目の血清を採取し、インスリン濃度を測定した。カラムの数値は各群の平均値±標準偏差を表した。

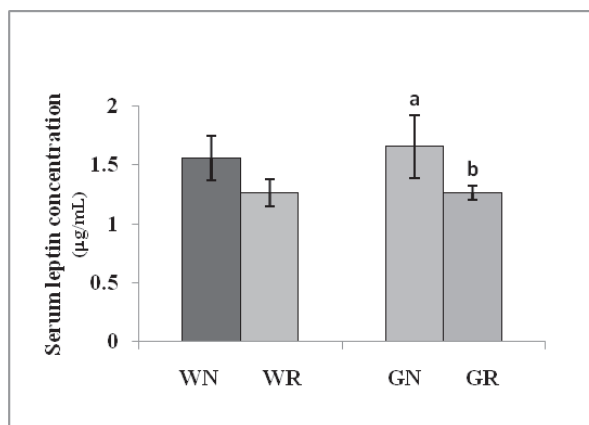


Fig.7 血清中レプチン濃度

WN 群: Wistar 系正常食群

WR 群: Wistar 系ビタミンA 欠乏食群

GN 群: GK 系正常食群

GR 群: GK 系ビタミンA 欠乏食群

Wistar 系および GK 系ラットをそれぞれ正常食 (N) 群とビタミンA 欠乏食群に分け、本飼育開始より6 週間目の血清を採取し、インスリン濃度を測定した。カラムの数値は各群の平均値±標準偏差を表し、有意差 ($p < 0.05$) は異なるアルファベットで示した。

の変動が、インスリン抵抗性の誘導に関与している可能性が示唆された。

血清中レジスチンは肥満により脂肪組織からの分泌が増加する代表的なインスリン抵抗性因子である。本実験では、血清中レジスチン濃度は全群間で有意差はみられなかったものの、ビタミンA 欠乏食投与群で高値傾向がみられた (Fig.5)。

TNF-α は、単球のほか脂肪組織で産生される炎症性サイトカインの一つで、脂肪酸の産生を促すなどの生理作用を持つ。また、アディポネクチンの産生抑制を介して糖代謝の抑制に関与するとされているが、近

年ではその効果は二次的なものとされている。血清中 TNF-α 濃度は、全群間で有意差はみられなかったものの、ビタミンA 欠乏食投与群で高値傾向がみられた (Fig.6)。

5. ビタミンA 欠乏食投与による血清中インスリン感受性アディポサイトカイン濃度への影響

血清中レプチン濃度は、ビタミンA 欠乏食投与により GK 系ラットで有意に低値を示し、Wistar 系でも低値傾向を示した (Fig.7)。

ビスファチンは、脂肪組織の成熟に関与してインス

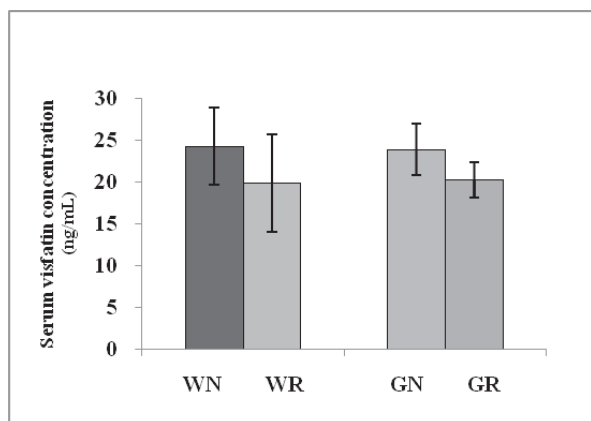


Fig.8 血清中ビスファチン濃度

WN 群: Wistar 系正常食群

WR 群: Wistar 系ビタミンA欠乏食群

GN 群: GK 系正常食群

GR 群: GK 系ビタミンA欠乏食群

Wistar 系および GK 系ラットをそれぞれ正常食 (N) 群とビタミンA欠乏食群に分け、本飼育開始より6週間目の血清を採取し、インスリン濃度を測定した。カラムの数値は各群の平均値±標準偏差を表した。

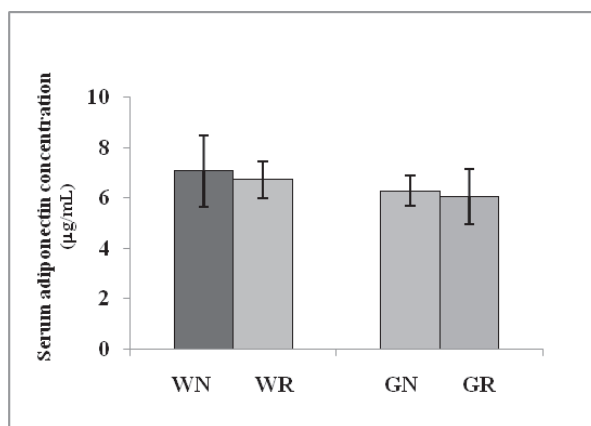


Fig.9 血清中アディポネクチン濃度

WN 群: Wistar 系正常食群

WR 群: Wistar 系ビタミンA欠乏食群

GN 群: GK 系正常食群

GR 群: GK 系ビタミンA欠乏食群

Wistar 系および GK 系ラットをそれぞれ正常食 (N) 群とビタミンA欠乏食群に分け、本飼育開始より6週間目の血清を採取し、インスリン濃度を測定した。カラムの数値は各群の平均値±標準偏差を表した。

リン感受性を亢進することから、糖尿病治療の標的因子として注目されている新規のホルモン様タンパク質である。血清中ビスファチン濃度は全群間で有意差は見られなかったものの、ビタミンA欠乏食投与群で低値傾向がみられた (Fig.8)。

アディポネクチンは脂肪酸を消費して、エネルギー化する β -酸化の活性化のほか、細胞へのインスリン非依存的な糖の取り込みに関与するAMPキナーゼを活性化し、糖利用およびエネルギー代謝を亢進する。また、インスリンを合成分泌する膵臓ランゲルハンス島のB細胞の活性化に関与するとも考えられている¹³⁾。血清中アディポネクチン濃度は全群間で有意差は見られず、ビタミンA欠乏群のインスリン抵抗性の亢進には関与が低いものと考えられた (Fig.9)。

考 察

本実験の結果より、Wistar 系ラットよりも GK 系ラットで、ビタミンA欠乏食投与により深刻な成長阻害を被ることが明らかにされた。糖尿病では、細胞内

へのグルコースの取り込みが阻害され、高血糖を呈する。すなわち、細胞外には生体エネルギーの基質として代謝されるべきグルコースが滞留し、細胞内はエネルギー不足の状態となっている。GR 群では、ビタミンA欠乏に加え、糖尿病によるエネルギー代謝の変動が大きく影響した結果、物質代謝が盛んな成長期の発育が阻害されたものと推察された。この結果から、ヒトにおいても成長期の糖尿病の病態管理ではビタミンA栄養の充実が重要であると考えられた。

また、ビタミンA欠乏状態の幼若ラットでは、幾つかのインスリン抵抗性因子の高値傾向およびインスリン感受性因子の低下が観察され、これらが複合的に作用し、インスリン抵抗性の惹起傾向に関与しているものと推察された。特に、血清中レプチン濃度はビタミンA欠乏下で著しく低下しており、インスリン感受性因子であるレプチンの低下が、ビタミンA欠乏における耐糖能異常の誘導に関与する主要因となる可能性が示された。

レプチンは、脂肪組織より分泌される肥満関連遺伝子由来のペプチドホルモンであり、遺伝性肥満の病因

遺伝子の研究過程で発見された。主に視床下部に発現している受容体を介して摂食抑制やエネルギー消費亢進をもたらすことで、エネルギーの取り込みと消費の調節に重要な役割を果たしている。1994年にレプチンが発見されたことにより、脂肪組織がエネルギー貯蔵器官としてだけでなく、様々なアディポサイトカインを分泌する内分泌器官としての機能を持つことが注目されるようになった。また、最近では、骨吸収の促進や生殖機能への関与など多彩な生理機能を司ることも明らかにされている¹⁴⁾。

ペプチドホルモンであるレプチンは受容体と結合してこれらの生理作用を発揮するが、レプチン受容体はインスリンとレプチンによりそれぞれ異なった発現調節を受けることが報告されている¹⁵⁾。すなわち、インスリンによる発現亢進およびレプチンそのものによる発現抑制であり、エネルギー代謝の促進という共通の機能を持つインスリンとレプチンが、代謝上も密接に関連している事実は非常に興味深い。

栄養素とレプチンの関連性については、ビタミンD水酸化酵素やビタミンEなどが報告されているものの、ビタミンAについては報告が少ない。また、そのほとんどは抗酸化ビタミンとしてのビタミンAの生理作用に注目した検討であり、エネルギー代謝の調節とビタミンAについての研究はまだ途上にある。ただし、最近になり解糖系の最初の酵素であるグルコキナーゼの遺伝子発現に対するビタミンAとインスリンの相乗効果が報告されたことから¹⁶⁾、ビタミンAがエネルギー利用の促進的な因子として、エネルギー代謝調節に関与する可能性は高いものと考えられる。

本実験において、ビタミンA欠乏下で血清中レプチン濃度が低下していたことから、脂肪組織におけるレプチンの発現や合成がビタミンAの調節を受ける可能性が示唆されたが、その作用機序については不明である。今後は、ビタミンAやRBPだけでなくRAR(retinoic acid receptor)やRXRといった核内受容体の変動を含め、エネルギー代謝におよぼすビタミンAの作用について、より詳細な検討が必要と考えられた。

総 括

本研究より、食餌性ビタミンA欠乏がインスリン感受性因子であるレプチンの血中濃度の低下を誘導し、インスリン抵抗性を惹起する可能性が示唆された。これより、ビタミンAが脂肪組織におけるレプチンの発現・合成に関与する可能性が示唆され、エネルギー代謝の調節因子としてのビタミンAの可能性が示された。今後は、これらの機序について詳細な検討が必要になると考えられた。

¹ Klöting N. et al. Serum retinol-binding protein is more highly expressed in visceral than in subcutaneous adipose tissue and is a marker of intra-abdominal fat mass. *Cell Metab.* 2007; 6 (1): 79-87.

² Lu J., Dixon WT., Tsin AT., Basu TK. The metabolic availability of vitamin A is decreased at the onset of diabetes in BB rats. *J Nutr.* 2000; 130 (8): 1958-1962.

³ Fernández-Real JM. et al. Circulating retinol-binding protein-4 concentration might reflect insulin resistance-associated iron overload. *Diabetes.* 2008; 57(7): 1918-1925.

⁴ Lu J., Dixon WT., Tsin AT., Basu TK. The metabolic availability of vitamin A is decreased at the onset of diabetes in BB rats. *J Nutr.* 2000; 130 (8): 1958-1962.

⁵ Fernández-Real JM et al. Circulating retinol-binding protein-4 concentration might reflect insulin resistance-associated iron overload. *Diabetes.* 2008; 57(7): 1918-1925.

⁶ Graham TE et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med.* 2006 Jun 15; 354 (24): 2552-2563.

⁷ 分子糖尿病学の進歩－基礎から臨床まで－2007 矢崎義雄 監修 金原出版, 2007

⁸ Zouzenkova O and Plutzky J. Retinoid metabolism and nuclear receptor responses: New insights into coordinated regulation of PPAR-RXR complex *FEBS*

Letters 2008 ; 582 : 32-38.

⁹ Yang Q., Graham TE., Mody, N., Preintner, F., Peroni, OD., Zabolotony, JM., Kotani K., Quadro L., Kahn BB., Serum retinol-binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. 2005 Nature; 436 : 356-362.

¹⁰新時代の糖尿病学2 原因・診断・治療研究の進歩
『ビタミン代謝異常』 瀧谷公隆 他著 株式会社日本臨牀社, 2008

¹¹池田涼子 ほか ビタミンA欠乏ラットにおけるインスリン抵抗性惹起の可能性 仁愛短期大学研究紀要 (第41号) 2008 ; 13-20

¹²Abdel-Halim SM. et al. Both somatostatin and insulin responses to glucose are impaired in the perfused pancreas of the spontaneously noninsulin-dependent diabetic GK (Goto-Kakizaki) rats. Acta Physiol Scand. 1993 ; 148 (2) : 219-226.

¹³門脇 孝 ほか 糖尿病と動脈硬化「アディポネクチンと糖尿病・心血管病の分子メカニズム」第128回日本医学学会シンポジウム記録集 2004 ; 35-45.

¹⁴Friedman JM, and Halaas JL., Leptin and the regulation of body weight in mammals. Science 1998 ; 395 : 763-770.

¹⁵Hikita M., et al. Differential regulation of leptin receptor expression by insulin and leptin in neuroblastoma cells. Biochem Biophys Res Commun. 2000 ; 271 : 703-709.

¹⁶Chen G. et al. Retinoids synergize with insulin to induce hepatic Gck expression. Biochem. J. 2009; 419, 645-653.