

若手研究者助成金 実績報告書

令和 5 年 5 月 22 日

日本大学学長 殿

氏 名： 青木 亮二
所属・資格： 医学部・助教
実施研究所： 医学部・総合医学研究所

下記のとおり報告いたします。

1 研究課題

和文表記 (40 字以内)

低出生体重-非肥満 2 型糖尿病モデルマウスに対するホエイプロテインの発症予防効果

英文表記

Preventive effects of type 2 diabetes by whey protein in a low birth weight-non-obese type 2 diabetes mouse model

2 研究期間

令和 4 年度

※令和 4 年度 ～ 令和 5 年度 (※特例措置により上記期間を変更している場合記入すること)

3 研究目的

低出生体重-非肥満 2 型糖尿病動物モデルを用いて、幼仔期からホエイプロテインによる栄養学的介入により PPAR ファミリー遺伝子を介した 2 型糖尿病の発症を予防する効果があるかを明らかにすることである。

4 研究概要

日本では総出生数は減少しているが低出生体重児は増加している。低出生体重児は、成人期の内臓脂肪増加による非肥満型糖尿病の発症リスクが高い。それゆえ、その予防法と治療法の開発が喫緊の課題である。我々は、子宮内虚血操作により低出生体重-非肥満2型糖尿病マウスモデルの作成に世界で初めて成功した（特願 2020-116354）。本研究では、本低出生体重-非肥満2型糖尿病マウスモデルに用いて、胚発生から成体までホエイプロテインを摂取させたマウスとカゼインプロテインを摂取させたマウスとを比較し、身体的および生化学的変化を測定することにより、ホエイプロテインがグルコースおよび脂質代謝に及ぼす影響を調べ、体脂肪減少に關与する潜在的メカニズムを特定することを目的とした。

5 研究結果

【体重の経過】

出生時の体重は、両群間に有意差はなかった。その後1週間ごとに、ホエイ群ではカゼイン群より体重が減少した。12週目では、体重はカゼイン群よりもホエイ群で有意に低かった (48.3g vs 61.0g, $p < 0.01$)。

【血糖値、インスリン、インスリン抵抗性 (HOMA-IR)】

空腹時血糖値は、2群間で有意差はなかった (177.5 mg/dL vs. 184.7 mg/dL, $p = 0.75$)。IRI は、カゼイン群よりもホエイ群でわずかに低かった (22.0 μ IU/mL vs. 47.0 μ IU/mL, $p = 0.07$)。HOMA-IR は、カゼイン群よりもホエイ群で有意に低かった (7.9 vs. 19.2, $p = 0.02$)。

【脂肪重量と体組成】

脂肪重量は、カゼイン群よりもホエイ群で有意に低かった (2.4g vs. 3.8g, $p < 0.01$)。体組成は、除脂肪 (67.9% vs. 64.7%, $p = 0.63$) および脂肪 (32.0% vs. 35.3%, $p = 0.63$) において両群で類似していた。

【血清および尿中クレアチニン】

クレアチニン値は、血清ではホエイ群がカゼイン群よりわずかに高く (0.11 mg/dL vs. 0.14 mg/dL, $p = 0.06$)、尿では有意に高かった (35.8 mg/dL vs. 54.6 mg/dL, $p = 0.02$)。

【血清リポ蛋白質分画】

コレステロール値については、総量、個数ともに両群間に有意差は認められなかった (総量: 173.51 mg/dL vs. 153.46 mg/dL, $p = 0.63$; CM: 1.06 mg/dL vs. 2.99 mg/dL, $p = 0.11$; VLDL: 10.85 mg/dL vs. 10.94 mg/dL, $p = 0.94$; LDL: 25.16 mg/dL vs. 23.38 mg/dL, $p = 0.52$; HDL: 136.44 mg/dL vs. 116.16 mg/dL, $p = 0.26$) (Figure 3a-e)。一方、トリグリセリド値は、測定したすべての結果について、カゼイン群よりもホエイ群で有意に低かった (総計: 51.47 mg/dL vs. 119.2 mg/dL, $p = 0.01$; CM: 4.34 mg/dL vs. 17.92 mg/dL, $p = 0.01$; VLDL: 34.66 mg/dL vs. 73.48 mg/dL, $p = 0.04$; LDL: 9.42 mg/dL vs. 22.09 mg/dL, $p = 0.01$; HDL: 2.06 mg/dL vs. 7.14 mg/dL, $p = 0.01$)。

【肝遺伝子発現】

RT-qPCR解析の結果、PPAR α の肝発現は、カゼイン群よりもホエイ群でわずかに高かった ($p = 0.08$)；しかし、評価した他の脂質代謝関連遺伝子 (PPAR γ , $p = 0.27$ ；SREBP1c, $p = 0.73$ ；HSL, $p = 0.58$ ；LPL: $p = 0.25$) では他に差異は認められなかった。

〔5 研究結果（つづき）〕

【脂肪代謝】

主成分分析または階層的クラスタリングヒートマップの結果は、グループ間で有意な差はなかった。グルタチオン、1-メチルニコチンアミド、ミオイノシトールリン酸 (1-リン酸+3-リン酸) のレベルは、カゼイン群よりもホエイ群で有意に高かった ($p < 0.01$, $p = 0.04$, $p = 0.01$)。

結語

胎児期に開始したホエイプロテイン介入は、抗炎症作用や抗酸化作用を持ついくつかの代謝物のレベルを上昇させ、脂肪体重の減少やインスリン抵抗性の改善につながると思われた。

6 将来獲得を目指す学内外の競争的資金の種類 (※研究計画書に記載したものを記入すること)
 日本小児内分泌学会未来開拓研究助成、公益財団法人母子健康協会小児医学研究助成、一般財団法人近藤記念医学財団学術奨励賞、公益財団法人小児医学研究振興財団アサヒグループ食品(和光堂)研究助成金

7 本研究をもとに申請した外部研究資金及びその獲得状況

氏名	申請年度	研究種目	研究課題	採・否

8 学会発表等

要旨集の抜き刷り、発表原稿のコピー等及び発表したことがわかるものを添付してください。

発表者名	学会、発表会名等	発表テーマ	発表年月
中崎公隆	第58回日本周産期・新生児医学会学術集会	高脂肪食肥満に対するホエイプロテインの脂質代謝改善効果：モデルマウスにおける検討	2022.7.11
青木亮二	第58回日本周産期・新生児医学会学術集会	出生時の門脈血流に影響を及ぼす出生時因子に関する検討	2022.7.10

9 著書・雑誌論文

著書、雑誌、抜き刷り等を添付してください。コピーの場合は掲載されたことが客観的にわかるものを添付してください。

著者・執筆者	著書名・雑誌名／論文名	巻・号	年月	出版社・発行所
中崎公隆、青木亮二	Nutrient/Body Fat Reducing Effects of Whey Protein Diet	15・10	2023.5.10	

10 本研究課題に関するその他の発表(新聞、一般雑誌掲載等)
 特になし。

1 1 他の研究への発展

本研究ではマウスをホエイプロテインまたはカゼインプロテインのみで飼育したため、今後はホエイプロテインとカゼインプロテインを異なる比率で一緒に投与する混合介入を検討していく。臨床に応用するためには、このような混合製剤を検討する必要がある。

また、科研費で採択された成長ホルモンとの組み合わせにより、治療と予防による効果を検証していく。

1 2 その他の成果

特になし。

1 3 本研究課題による発明届の提出及び知的財産権の出願・取得状況

名 称	知的財産の種類	発 明 者 (考案者・創作者)	権 利 者	出願・登録番号	出願年月日	取得年月日

※ホームページ等での公開 (可・否) いずれかをチェックしてください。
否の場合は、理由書を別途添付のこと。