

ふりがな 申請者氏名	みた ゆきこ 三田 有紀子
学位（専攻分野）	博士（人間生活科学）
学位記番号	第 1 号
学位授与の日付	平成17年3月15日
学位授与の要件	大学院学則第13条第1項
研究科・専攻	生活科学研究科・人間生活科学専攻
（学位論文題目） The Effects of Chromium Picolinate on Glucose Tolerance and Renal Function （ピコリン酸クロムによる耐糖能増強効果および糖尿病合併症予防機能に関する研究）	
論文調査委員	主査 安 本 教 傳 教 授 副査 内 藤 通 孝 教 授 副査 大 野 秀 夫 教 授

論文内容の要旨

クロム（Cr）は自然界に広く分布する元素のひとつである。2005 年版「日本人の食事摂取基準」は、Cr の 1 日あたりの推定平均必要量を 30 μg 前後としているが、六価 Cr は公害元素として知られ、必須微量元素としての機能を発揮するのは耐糖能因子とも呼ばれる三価 Cr である。三価 Cr が欠乏すると耐糖能が低下し、Cr 投与によって耐糖能が改善されることが知られている。しかし、見かけ上の Cr 充足状態において観察される耐糖能の低下が、Cr の追加投与によって改善されるか否かについては今日まで明らかではなかった。本論文は、見かけ上の Cr 充足状態で見られる糖尿病について、Cr の追加投与によってその耐糖能が改善されるかどうかを評価し、Cr の体内分布と糖尿病の発症・進行がどのように関連しているのかについて検討したもので、本論文の主な内容は以下のように要約することができる。

1. ピコリン酸クロムの補足による耐糖能の改善

2 型糖尿病モデルマウス（KK- A^y ）に、吸収性の高いピコリン酸クロム（CrPic）を配合した飼料を給餌することによって耐糖能が改善されるか否かについて検討した。Cr を補足した飼料で飼育したマウスでは、血糖値上昇が有意に抑制されることを、経口糖負荷試験によって明らかにした。血糖値の改善が見られたマウスの骨格筋で、インスリン・シグナル伝達系タンパク質（IR- β , IRS-1, PI3-キナーゼ, GLUT4）発現量が増大していることを見出した。さらに、Cr 補足によって尿中アルブミン濃度が低下することから、腎機能低下が Cr 投与によって抑制されることを明らかにした。

2. ピコリン酸クロムの補足が脂肪組織及び脂肪細胞、アディポサイトカイン mRNA のレベルに及ぼす影響

Cr 摂取が脂肪組織に与える影響を調べ、CrPic の耐糖能改善効果には、脂肪細胞からのアディポサイトカイン分泌の抑制が関与する可能性を示唆した。2 型糖尿病モデルマウス（KK- A^y ）の副精巣周囲脂肪の重量が Cr 摂取によって有意に低下すること、副精巣周囲脂肪の単位面積あたりの脂肪細胞数が Cr 摂取によって有意に多いことを見出した。ついで、腸間膜脂肪組織において、腫瘍壊死因子（TNF- α ）に対する mRNA 発現量が CrPic およびピコリン酸の摂取によって正常マウス（ddY）のレベルにまで低下することを明らかにした。

3. ピコリン酸クロムの補足による腎機能および腎のクロムレベルの改善

2 型糖尿病モデルマウス（KK- A^y ）と正常マウス（c57BL）を用いて、糖尿病における腎機能の低下と腎 Cr 濃度の関係を調べた。その結果、正常マウスに比べて糖尿病マウスでは、尿中 Cr 排泄レベルが有意に高く、腎 Cr 濃度が有意に低いことを見出した。腎機能の指標である尿中アルブミン濃度が Cr 投与群で Cr 非投与群よりも低値を示し、Cr 投与群で腎機能の低下が緩和されていた。これらのことから、糖尿病の進行にともなって尿中 Cr 排泄の増加、腎 Cr 濃度の低下、腎機能の低下が

見られるが、Cr 摂取によって腎 Cr 濃度が回復すると腎機能の低下が抑制される機構を提唱した。

4. 若年女性の運動習慣と尿中クロム排泄レベルの関係

若年女性について、運動習慣と尿中 Cr 排泄量との間に相関のあることを見出した。一過性の激しい運動負荷によって、尿中 Cr 排泄が増加することが知られているが、激しい運動を繰り返しているスポーツ選手などで Cr 欠乏による耐糖能の低下は認められていない。このことから、長期にわたる運動習慣を持つヒトでは、尿中 Cr 排泄が抑制されている可能性が考えられ、この可能性を検証するために、若年女性に運動を負荷して尿中 Cr 排泄量と運動習慣の有無との間の相関を調べた。その結果、運動不足の状態が長く続いたヒトでは、運動習慣のあるヒトに比べて、安静状態の尿中 Cr 排泄レベルが有意に高いことを見出した。