

牛乳に特徴的且つ多量に含まれる脂肪酸による 2 型糖尿病リスク低減

千葉大学大学院 融合理工学府 理学研究院：坂根 郁夫

要 旨

最近、高脂肪乳製品（牛乳やチーズ、ヨーグルトなど）をよく飲み食べる人では、全く飲み食べない人に比べ、2 型糖尿病の発症リスクが 23%低下することが、約 2 万 7000 人（年齢 45～74 歳）の観察研究で明らかになった。しかし、高脂肪乳製品の摂取による 2 型糖尿病の発症リスクの低下のメカニズムは全くと言っていいほど不明である。

興味深いことに、牛乳を含む乳製品の脂肪には例外的にミリスチン酸（14：0（炭素数 14：不飽和結合 0））が多量に含まれる（牛乳では総脂肪酸に占める割合が約 12%）。一方、最近我々は、細胞レベル（筋管細胞）で、ミリスチン酸がジアシルグリセロールキナーゼ（DGK） δ アイソザイムの発現量を増加させることを明らかにし、更に、ミリスチン酸は筋管細胞の糖の取り込み能を増大させるという予備的知見を得た。しかし、「実際に個体レベルでミリスチン酸によって糖の取り込みが増大するか否か」は不明である。そこで、上記の仮説を証明するために、「細胞レベルでの、ミリスチン酸による DGK δ の発現量増加を介した糖の取り込み能の増大の確認」と「個体レベルでのミリスチン酸の骨格筋細胞の糖取り込み能に及ぼす影響の解明」を目的に本研究を計画し、遂行した。

まず筋管細胞において、コントロールに比べ、ミリスチン酸処理した時に DGK δ 発現量の 2 倍以上の上昇を確認した。そして、コントロールと比べ 1.5 倍程度グルコース取り込み能が上昇した。パルミチン酸（16：0）処理では、DGK δ の発現量とインスリン依存的グルコース取り込み能は共に変化しなかった。また、DGK δ 過剰発現株はコントロールに比べ、グルコース取り込み能は上昇した。逆に、DGK δ ノックダウン細胞はコントロールに比べ、グルコースの取り込み能が減少した。従って、ミリスチン酸の摂取により 2 型糖尿病を軽減、予防できる可能性が示された。

次に、糖尿病モデル（Nagoya-Shibata-Yasuda（NSY））マウスを用いて個体レベルで、ミリスチン酸の効果を検討した。ミリスチン酸を投与した 24 週齢と 30 週齢の NSY マウスでは、コントロールと比較してグルコース負荷試験時に低い血糖値を示し、有意な差が認められた。また、糖尿病と判定される NSY マウスは週齢を重ねるごとに増加し、発症率の増加が確認されたが、その発症率は 30 週齢でのミリスチン酸投与マウスで 30%と、コントロール群の 89%やパルミチン酸投与群の 78%と比較して大きく低下していた。また、インスリン抵抗性の指標となるインスリン負荷試験でもミリスチン酸投与時に低い血糖値を示し、インスリン抵抗性が軽減していた。更に、骨格筋における DGK δ の発現量は、ミリスチン酸投与により、コントロールと比較し 1.6 倍程度の増加が見られ、細胞レベルで得られた結果と一致した。従って、ミリスチン酸投与は、個体レベルで DGK δ の発現を亢進し、更にグルコース取り込み能を少なくとも一部は DGK δ の発現量増大を介して正に制御することが強く示唆された。

以上のように、今回の研究で牛乳を含む乳製品の脂肪に多量に含まれるミリスチン酸が、2 型糖尿病リスク低減食品成分として有望であるという、極めて興味ある結果が得られた。

緒言

もはや先進国共通の国民病ともいえる2型糖尿病には、現在著効を示す原因療法（食餌療法を含む）は少なく（殆ど無く）、その開発が待たれている。また、2013年の世界の糖尿病患者は3億8千万人と推計され、増加傾向にあり、その市場は極めて大きい。したがって、その発症機構や予防法・治療法の開発に関して世界中で精力的に研究が行われている。

背景1：

最近、高脂肪乳製品（牛乳やチーズ、ヨーグルトなど）をよく飲み食べる人では、全く飲み食べない人に比べ、2型糖尿病の発症リスクが23%低下することが、約2万7000人（年齢45～74歳（壮年～高齢期））の観察研究で明らかになった¹⁾。一般に、脂身の多い肉などを多く摂取すると2型糖尿病リスクが上昇するが、上記の結果は、動物性脂肪のなかでも乳製品に含まれる脂肪分は例外的に糖尿病の予防に有用であることを示している。

背景2：

2型糖尿病患者の骨格筋組織中では、ジアシルグリセロール（DG、グリセロール骨格の1、2位に2本の脂肪酸が結合）量が増加することは古くから知られていたが、残念ながら現象論的研究のみで、その増加を制御する因子の分子実体は明らかではなかった。最近我々は、DGキナーゼ（DGK、 $\alpha\sim\kappa$ の10種のアイソザイムが存在）の δ アイソザイム（骨格筋で特異的に高発現）とインスリン抵抗性惹起・2型糖尿病発症との関連を調べた。その結果、2型糖尿病患者の骨格筋組織中でDGK δ の発現量が約半分に低下しており、その低下によって上記のDG量増加の大部分や糖取り込み能の低下等、本症の発症・増悪化を説明できることを初めて示した^{2,3)}。加えて、最近興味あることに、種々の脂肪酸の中で比較的短い飽和脂肪酸であるミリスチン酸（14:0（炭素数14:不飽和結合0））が細胞レベル（C2C12筋管細胞）でDGK δ の発現量を増加（約100%上昇、EC₅₀: 0.16 mM）させることを見出した⁴⁾。更に、予備的な知見として、ミリスチン酸によりC2C12筋管細胞の糖の取り込みが実際に増大すること、そして、その増大はDGK δ の発現低下（RNA干渉）により抑制されるという結果が得られた。従って、ミリスチン酸によって骨格筋細胞中のDGK δ の発現量増加、更には糖の取り込み亢進が可能になれば2型糖尿病の予防・治療に繋がると考えられる。

作業仮説（背景1現象と背景2の現象の連結）：

興味深いことに、ミリスチン酸は牛乳を含む乳製品の脂肪に多量に含まれる（牛乳では総脂肪酸に占める割合が約12%）。この総脂肪酸に占めるミリスチン酸の割合の12%という値は例外的で、植物油（サフラワー油、大豆油、ゴマ油、なたね油、オリーブ油等）には殆ど含まれず（1%未満）、豚肉は約1%、牛肉は約2%、そして、魚油（マグロ、サワラ、スズキ等）でも4%弱程度である。従って、上記の高脂肪乳製品摂取による2型糖尿病の発症リスク低下（背景1の現象）は、それらに多量に含まれるミリスチン酸によるDGK δ の発現量増加効果（背景2の現象）によって説明できるという仮説が立てられる。即ち、独立した2つの現象が結びつく可能性が出てきたわけである。

目的：

現在のところ、上記のヒトにおける高脂肪乳製品の摂取による2型糖尿病の発症リスクの低下¹⁾のメカニズムは全くと言っていいほど不明である。また、ミリスチン酸によるDGK δ の発現量増加²⁾、糖の取り込み能の増大は（予備的知見）明らかになっているものの、「実際に個体レベルでミリスチン酸によって糖の取り込みが増大するか否か」など、ミリスチン酸の効果には未だ不明な点が多い。そこで、上記の仮説を証明するために、「個体レベルでのミリスチン酸の骨格筋細胞の糖取り込み能に及ぼす影響の解明」を目的に本研究を計画した。これらを通じて高脂肪乳製品による、壮年から高齢期の2型糖尿病リスク低減のメカニズムを明らかにし、高脂肪乳製品を科学的根拠に基づいた2型糖尿病リスク低減食として位置づけることを目指した。

実験方法

1 骨格筋細胞の糖取り込み能の測定

実験には C2C12 マウス骨格筋芽細胞を使用した。

C2C12 細胞を 10%、ウシ胎仔血清を含む Dulbecco's Modified Eagle's Medium 中で、37°C、5% CO₂ の条件で培養した。C2C12 筋芽細胞を 12 well plate に 4×10⁴ cells/well で播種し、confluent な状態になったところで筋管分化誘導を開始した。分化誘導には、Dulbecco's Modified Eagle's Medium に 0.1% のウシ胎仔血清と 5 µg/ml のインスリンを添加した培地を用いた。

C2C12 筋芽細胞を 72 時間筋管分化誘導した後、ミリスチン酸 (14 : 0)、または、パルミチン酸 (16 : 0)、ステアリン酸 (18 : 0) 0.5 mM 存在下で 23 時間培養した。その後、インスリン依存的グルコース取り込み能を、インスリン添加後 30 分に蛍光標識したグルコースのアナログ 2-[N-(7-Nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-yl)amino]-2-deoxy-D-glucose を添加し、30 分取り込ませることで測定した。

2 マウス個体へのミリスチン酸の投与

2 型糖尿病モデルマウス (NSY (Nagoya-Shibata-Yasuda) マウス) に 4 週齢からミリスチン酸 (3 mg (0.1 ml) /体重 10 g) を栄養チューブ (胃管) により一日おきに摂取させ、4~28 週間後に空腹時血糖値の測定、グルコース負荷試験やインスリン負荷試験等を行った。

3 グルコース負荷試験

4、18、24、30 週齢の NSY マウスを 16 時間絶食させた後、尻尾をカットし 20 µl 採血した。2 mg/g のグルコース (200 mg/ml グルコース/生理食塩水を体重 10 g あたり 100 µl) を腹腔内に投与し、投与から経時的に 20 µl 採血 (30 分、60 分、90 分、120 分) を行った。ラボアッセイグルコースキット (和光純薬工業) を用いて血糖値を測定した。グルコース添加後 120 分後の血糖値が 200 mg/dl (1.11 mmol/l) 以上を糖尿病と判定した。

4 インスリン負荷試験

20、26 週齢の NSY マウスを 16 時間絶食させた後、尻尾をカットし 20 µl 採血した。0.5 U/kg インスリン (0.05 U/ml インスリン/生理食塩水体重 10 g あたり 100 µl) を腹腔内に投与し、投与から経時的に 20 µl 採血 (15 分、30 分、45 分、60 分) を行った。ラボアッセイグルコースキット (和光純薬工業) を用いて血糖値を測定した。

5 ウェスタンブロッティング

C2C12 マウス骨格筋芽細胞を破碎した。また、32 週齢の NSY マウスから骨格筋を摘出、破碎した。破碎物中の DGKδ を抗 DGKδ 抗体を用いたウェスタンブロッティングで検出し、その発現量を Image-J シフトウェアによって定量した。

6 統計解析

統計解析は ANOVA を用いて行った。

結果

1 細胞レベルでのミリスチン酸の骨格筋細胞糖取り込み能に及ぼす影響⁵⁾

細胞培養培地中に DGK δ の発現量を増大させることが判明している脂肪酸（ミリスチン酸）⁴⁾ を加え、C2C12 筋管細胞の糖取り込み能の変化を解析した。その結果、ミリスチン酸の添加により、DGK δ の発現が増加し (Fig. 1A)、インスリン非存在下の糖の取り込みも 1.4 倍に上昇した (Fig. 1B) ⁵⁾。インスリン存在下でも糖の取り込みは 1.5 倍に上昇した。一方、ミリスチン酸の近縁のパルミチン酸 (16:0) やステアリン酸 (18:0) では DGK δ の発現に変化は無く (Fig. 2A、C)、糖の取り込み能への促進効果は認められなかった (Fig. 2B、D) ⁵⁾。

次に、ミリスチン酸処理によるグルコース取り込み亢進が DGK δ の発現量増大によるものであるか否かについて検討した。DGK δ の発現を siRNA によりノックダウンしたところ (Fig. 3A)、ミリスチン酸処理によって上昇したグルコース取り込み能が顕著に抑制された (Fig. 3B) ⁵⁾。次に、実際に DGK δ がグルコース取り込み能を亢進できるか否かを確認するために、DGK δ 過剰発現株 (Fig. 4A) のグルコース取り込み能を調べたところ、DGK δ 過剰発現株がコントロールに比べてグルコースの取り込み能が高かった (Fig. 4B) ⁵⁾。

以上の結果から、DGK δ のノックダウン（発現低下）によりミリスチン酸処理した細胞ではグルコース取り込み能が低下すること、更に、DGK δ の過剰発現によりグルコース取り込み能が上昇することが明らかとなり、DGK δ の発現とミリスチン酸処理によるグルコース取り込み能の上昇との相関が細胞レベルで強く示唆された。

2 個体レベル（2型糖尿病モデルマウス）でのミリスチン酸による血糖値などに及ぼす影響⁶⁾

細胞レベルでの効果が確認できたので、次に、実際に個体レベル（マウス）でミリスチン酸の効果があるか否かの検討を行った。2型糖尿病モデルマウス（NSY マウス）に 4 週齢からミリスチン酸（3 mg/体重 10 g、飼料から摂取するカロリーの約 0.3%相当）を栄養チューブ（胃管）により一日おきに摂取させた。そしてまず、8 週齢以降の空腹時血糖値を測定したところ、24 週齢以降でコントロール群（脂肪酸無添加及びパルミチン酸添加群）の血糖値の上昇傾向が観察されたが、ミリスチン酸投与群の血糖値ではそのような傾向が見られず、相対的に低い値を示した (Fig. 5) ⁶⁾。

次に、グルコース負荷試験を行ったところ、ミリスチン酸を投与した 18 週齢の NSY マウスでは効果は見られなかったものの、24 週齢と 30 週齢の NSY マウスではコントロール群（脂肪酸無添加及びパルミチン酸添加群）に比べ、顕著に血糖値が低くなる傾向が見られた (Fig. 6A, C, E) ⁶⁾。また、曲線下面積（AUC、血中グルコース濃度の曲線の積分値）にも有意な差が見られた (Fig. 6B, D, F)。従って、ミリスチン酸投与 NSY マウスでは耐糖性が改善していることが示された。

また、グルコース添加後 120 分後の血糖値が 200 mg/dl (1.11 mmol/l) 以上の場合を糖尿病と判定するが、ミリスチン酸を投与した 24 と 30 週齢（特に 30 週齢）の NSY マウスではコントロール群（脂肪酸無添加及びパルミチン酸添加群）に比べ、糖尿病を示す個体が顕著に減少していた (Fig. 7) ⁶⁾。

インスリン負荷試験を行ったところ、ミリスチン酸を投与した 20 週齢のマウスでは効果は見られなかったものの、26 週齢の NSY マウスではコントロール群（脂肪酸無添加及びパルミチン酸添加群）に比べ、顕著に血糖値が低くなる傾向が見られた (Fig. 8A, C) ⁶⁾。曲線下面積（AUC、

血中グルコース濃度の曲線の積分値)にも有意な差が見られた (Fig. 8B, D)。従って、ミリスチン酸投与マウスではインスリン感受性が増していることが示された。

ミリスチン酸投与群の体重は、コントロール群 (脂肪酸無添加及びパルミチン酸添加群) に比べ減少傾向が認められた (Fig. 9A) ⁶⁾。体重あたりの飼料の摂取量には、ミリスチン酸投与群とコントロール群間で変化はなかったことから (Fig. 9B)、これらの変化は何らかの代謝の変化によって引き起こされたものと考えられた。

ミリスチン酸投与 NSY マウス骨格筋における DGK δ 発現量を測定したところ、増加の傾向 (1.6 倍) が認められた (Fig. 10) ⁶⁾。従って、ミリスチン酸の効果の少なくとも一部は DGK δ の発現量の増加によって説明が可能であることが分かった。

種々の測定後 (32 週齢以降) にマウスを解剖して内臓などの異常の有無を調べたが、ミリスチン酸投与マウスで特に異常は認められず、ミリスチン酸投与による毒性などは無いものと考えられた。

考 察

既に予備的な知見は得られていたが、C2C12 筋管細胞において、ミリスチン酸添加による DGK δ の発現上昇に伴い、DGK δ 依存性のグルコース取り込み能が上昇することが確認できた (Figs. 1、3、4)。

この細胞レベルでの結果から、個体レベルでもミリスチン酸の摂取により、2 型糖尿病を軽癒できる可能性があり、検証を試みた。そして、2 型糖尿病モデルマウス (NSY マウス) を用いた個体レベルでの実験でもミリスチン酸投与の効果は認められ、コントロール群 (脂肪酸無添加及びパルミチン酸添加) に比べ、糖尿病様の症状を示す NSY マウスが減少していた (Fig. 7)。また、ミリスチン酸投与 NSY マウスでは、糖尿病で見られる空腹時血糖値上昇、耐糖能低下、インスリン感受性低下の症状もミリスチン酸投与群で軽癒していた (Figs. 5、6、8)。更に、NSY マウスで見られる肥満も軽減しており (Fig. 9A)、所謂ダイエット効果も見込めることが明らかになった。更に、体重あたりの飼料の摂取量には、ミリスチン酸投与群とコントロール群間で変化はなかったことから (Fig. 9B)、これらの変化は何らかの代謝の変化によって引き起こされたものと考えられた。以上のように、今回の研究で、牛乳を含む乳製品の脂肪に多量に含まれるミリスチン酸が 2 型糖尿病リスク低減食品成分として有望であるという極めて興味ある結果が得られた。

ミリスチン酸投与 NSY マウス骨格筋における DGK δ 発現量に関しては、増加の傾向が認められた (Fig. 10)。従って、ミリスチン酸の効果の少なくとも一部は DGK δ の発現量の増加によって説明が可能であることが分かった。しかし、ミリスチン酸の効果は様々な経路を通じて現れる可能性があるため、今後更に検討が必要である。

最近、興味深いことに、高脂肪乳製品 (牛乳やチーズ、バター、ヨーグルトなど) をよく飲み食べる人では、全く飲食しない人に比べ、2 型糖尿病の発症リスクが 23%低下することが、約 2 万 7000 人 (年齢 45~74 歳 (壮年~高齢期)) の観察研究で明らかになった ¹⁾。一般に、脂身の多い肉などを多く摂取すると 2 型糖尿病リスクが上昇するが、上記の結果は、動物性脂肪の中でも乳製品に含まれる脂肪分は、例外的に糖尿病の予防に有用であることを示している。大部分の食用油脂にはミリスチン酸は微量 (1%未満) しか含まれていないが、乳製品の脂肪には例外的に

豊富に含まれる（乳脂肪の12%がミリスチン酸）。本研究でマウスに投与したミリスチン酸量（3 mg/体重10 g）は、ヒト（60 kg）で換算すると9 g/日となる。ミリスチン酸：9 g/日を乳製品に換算すると、例えばチーズ：100 g/日（ミリスチン酸：4 g/日）、バター：30 g/日（ミリスチン酸：4 g/日）、牛乳：200 ml/日（ミリスチン酸：1 g/日）の合計となり、これらの値は欧米で乳製品を多く摂取する諸国の平均値程度である。従って、この乳製品摂取による糖尿病予防・改善効果は、ミリスチン酸の摂取によって説明できる可能性がある。更に、ミリスチン酸：9 g/日という量は日々の食事でも充分摂取可能な量であると言える。

上述の様に、大部分の食用油脂にはミリスチン酸は微量しか含まれないので、食品中のミリスチン酸の量のみを調整（増加）させることは容易である。また、通常の牛乳や乳製品そのものが糖尿病予防・改善食品である可能性が高いことを本研究は示しているが、これらにミリスチン酸を添加した効能強化牛乳や効能強化乳製品の製造も可能である。更に、カプセルにミリスチン酸を入れて摂取することも可能である。本研究が進展すると、新たな客観的（科学的）根拠に基づく、継続が容易で副作用の少ない2型糖尿病リスク低減食品（健康補助食品や食用油等を想定）の開発が可能となる。そして、このような2型糖尿病リスク低減食品を開発することによって、世界中の人々の健康増進や生活の改善に役立つことが期待される。尚、既に今回の研究を基にして、マウス個体レベルでのミリスチン酸の血糖値改善効果に関しての特許を出願した（特願2017-090872）。

今後の課題は以下の通りである。上述の様にミリスチン酸投与による糖尿病の様々な指標の軽癒の機構にはまだ不明な点が多いので、今後更に検討を進めていきたい。例えば、骨格筋などのDG（DGKの基質）やホスファチジン酸（DGKの産生物）の量の変動、DGの標的であるプロテインキナーゼCの活性化状態、更には、糖尿病発症に関連するとされる様々な因子（細胞外因子（アディポサイトカイン）としてレプチン、レジスチン、腫瘍壊死因子- α やアディポネクチン等、また、細胞内因子としてグルコーストランスポーター4、ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼや peroxisome proliferators-activated receptor- γ など）の変動などを調べたい。

また、DGK8の発現調節機構も興味ある検討課題である。最後に、ミリスチン酸のヒトへの効果も検討したいと考えているが、この点に関しては多大な資金が必要なので企業や財団との共同研究などを模索したい。以上のように、是非、今後も本研究を継続して、牛乳や乳製品の2型糖尿病リスク低減食品としての位置付けの確立（価値向上）、更には、牛乳や乳製品に特徴的に含まれるミリスチン酸を利用した画期的な2型糖尿病リスク低減食品の開発に繋げていきたいと考えている。

謝 辞

本研究の遂行にあたり、貴重な研究助成を賜りました牛乳乳製品健康科学会議「牛乳乳製品健康科学学術研究」に深く感謝致します。

文 献

- 1) Ericson, U., Hellstrand, S., Brunkwall, L., Schulz, C. A., Sonestedt, E., Wallstrom, P., Gullberg, B., Wirfalt, E., and Orho-Melander, M. Food sources of fat may clarify the inconsistent role of dietary fat intake for incidence of type 2 diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.* **101**, 1065–1080 (2015)
- 2) Chibalin, A. V., Leng, Y., Vieira, E., Krook, A., Björnholm, M., Long, Y-C., Kotova, O., Zhong, Z., Sakane, F., Steiler, T., Nylén, C., Wang, J., Laakso, M., Topham, M. K., Gilbert, M., Wallberg-Henriksson, H. and Zierath, J. R. Down-regulation of diacylglycerol kinase delta contributes to hyperglycemia-induced insulin resistance. *Cell* **132**, 375–386 (2008)
- 3) Miele, C., Paturzo, F., Teperino, R., Sakane, F., Fiory, F., Oriente, F., Ungaro, P., Valentino, R., Beguinot, F. and Formisano, P. Glucose regulates diacylglycerol intracellular levels and protein kinase C activity by modulating diacylglycerol-kinase subcellular localization. *J. Biol. Chem.* **282**, 31835–31843 (2007)
- 4) Sakiyama, S., Usuki, T., Sakai, H. and Sakane, F. Regulation of diacylglycerol kinase δ expression in C2C12 skeletal muscle cells by free fatty acids. *Lipids* **49**, 633–640 (2014)
- 5) Wada, Y., Sakiyama, S., Sakai, H. and Sakane, F. Myristic acid enhances diacylglycerol kinase δ -dependent glucose uptake in myotubes. *Lipids* **51**, 897–903 (2016)
- 6) Takato, T., Iwata, K., Murakami, C., Wada, Y. and Sakane, F. Chronic administration of myristic acid improves hyperglycemia in Nagoya-Shibata-Yasuda congenital type 2 diabetic mice. *Diabetologia*, **60**, 2076–2083 (2017)

図表

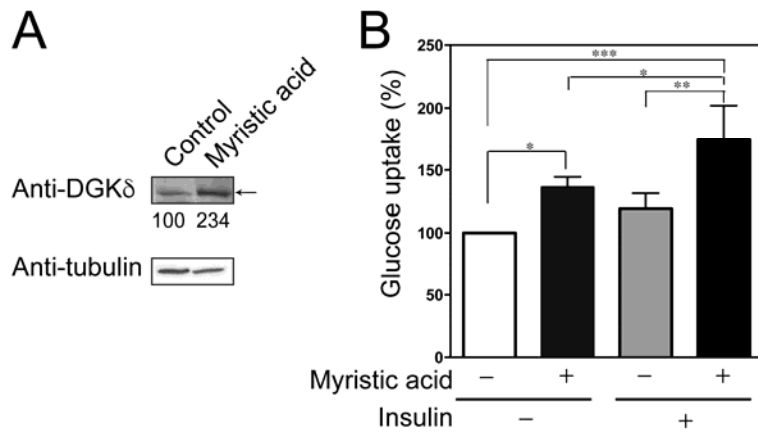


Fig. 1. ミリスチン酸添加による C2C12 細胞の DGKδ の発現量の変化とグルコース取り込み能への影響
 n = 5, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. control.

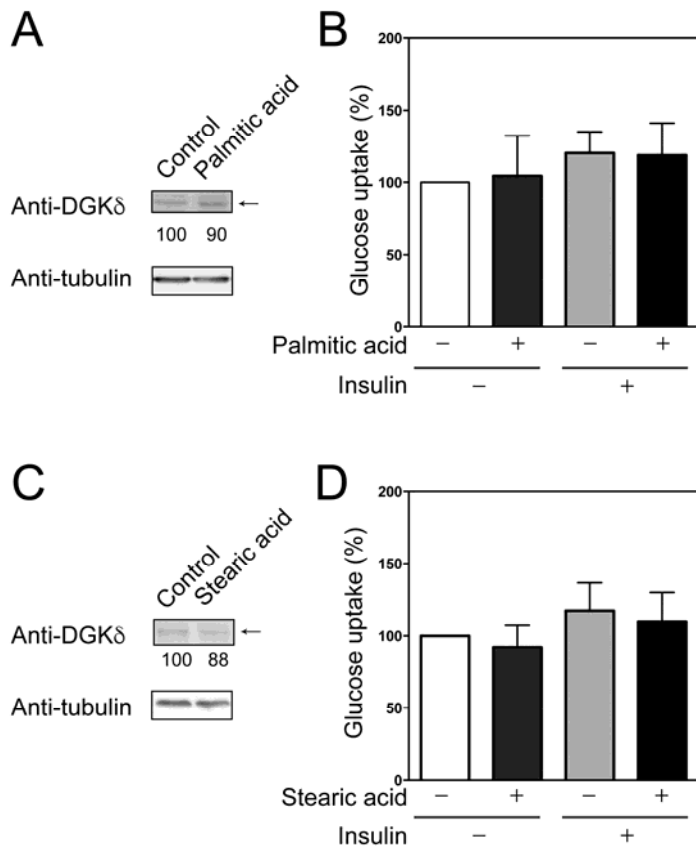


Fig. 2. パルミチン酸及 (A, B) ビステアリン酸 (C, D) 添加による C2C12 細胞のグルコース取り込み能への影響
 n = 6-9

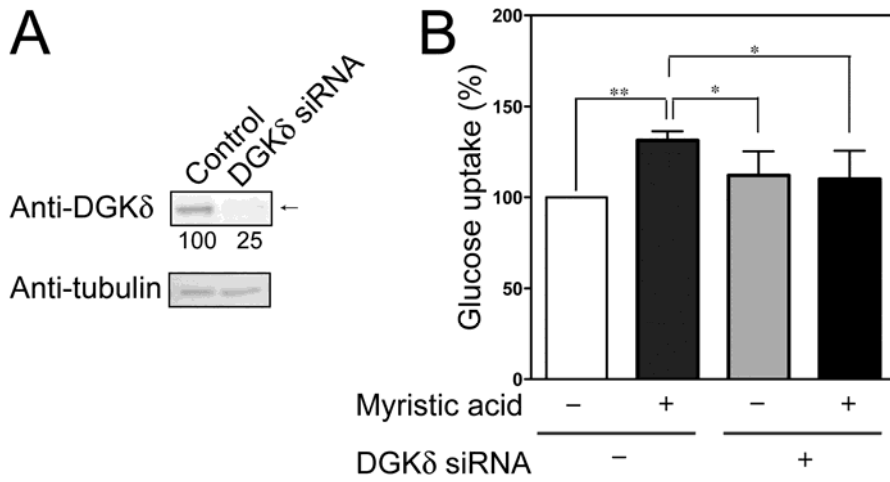


Fig. 3. DGKδ ノックダウンによる C2C12 細胞のグルコース取り込み能の変化
n = 5, * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$.

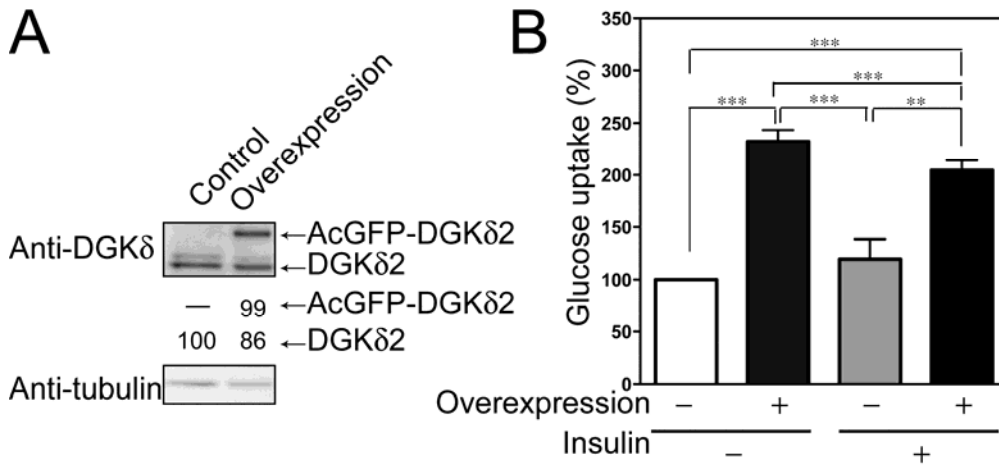


Fig. 4. DGKδ 過剰発現 C2C12 細胞のグルコース取り込み能の変化
n = 6, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. control.

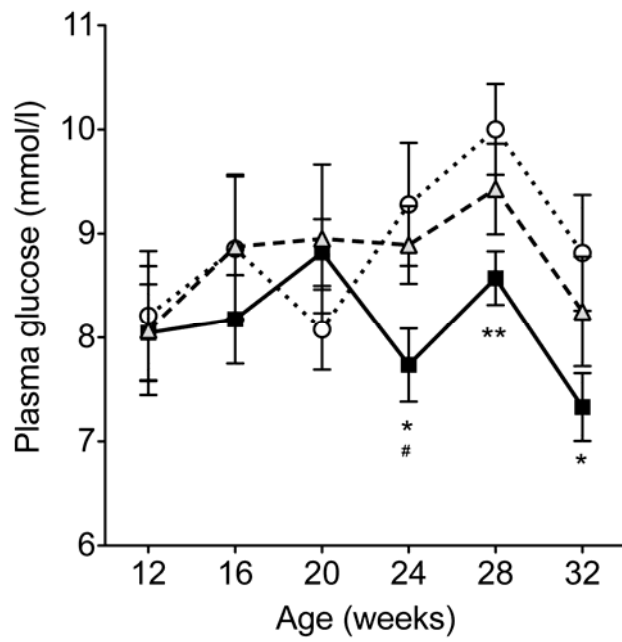


Fig. 5. NSY マウスの空腹時血糖値

コントロール：○，ミリスチン酸：■，パルミチン酸：△，n = 9-14, * $p < 0.05$ (コントロール vs ミリスチン酸); # $p < 0.05$ (パルミチン酸 vs ミリスチン酸).

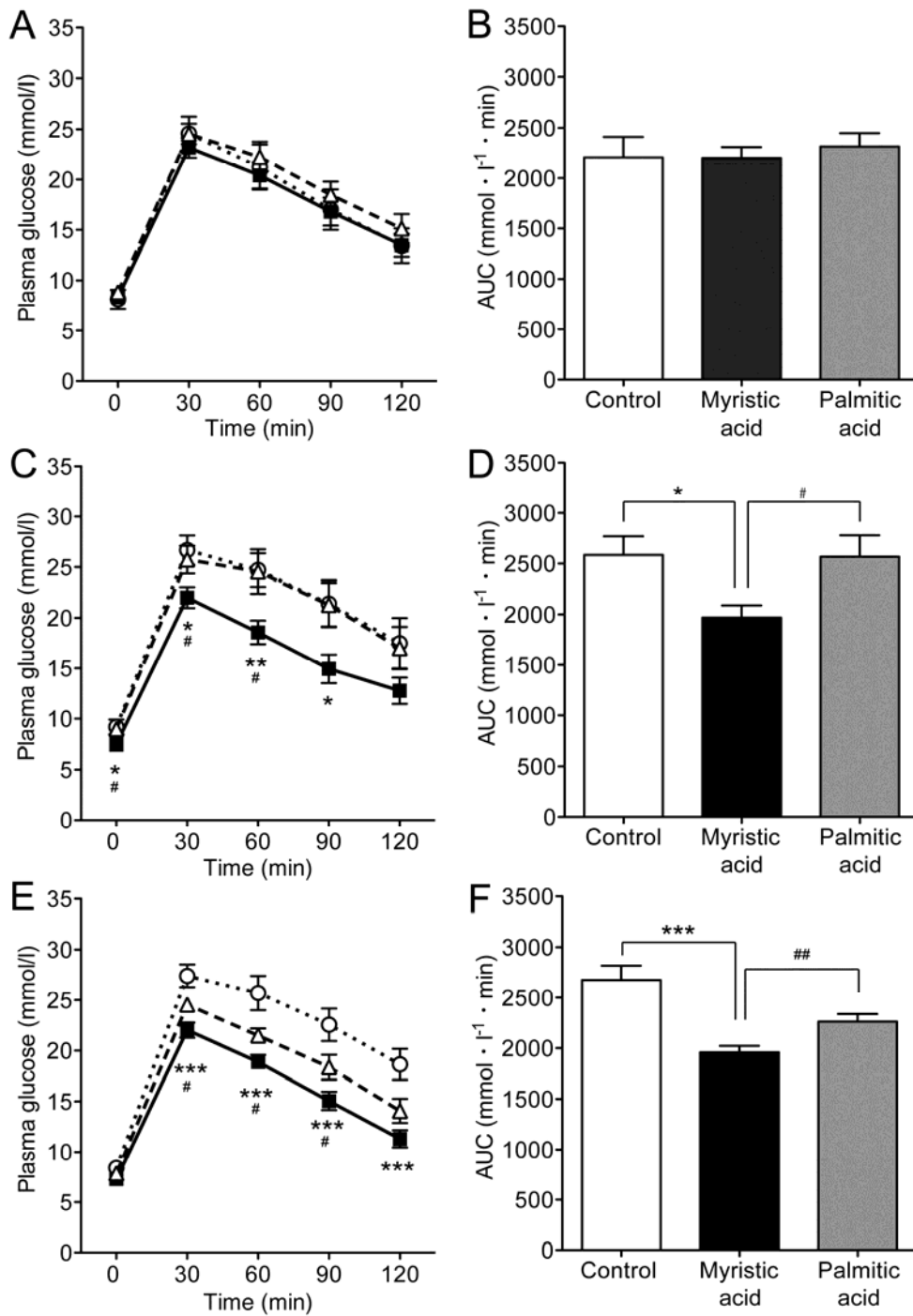


Fig. 6. NSY マウスのグルコース負荷試験 (GTT)

A, B : 18 週齢 ; C, D : 24 週齢 ; E, F : 30 週齢. A, C, E : 血糖値の経時変化 ; B, D, F : AUC (曲線下面積).

コントロール : ○, ミリスチン酸 : ■, パルミチン酸 : △, n = 9-14, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (コントロール vs ミリスチン酸); # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$ (パルミチン酸 vs ミリスチン酸).

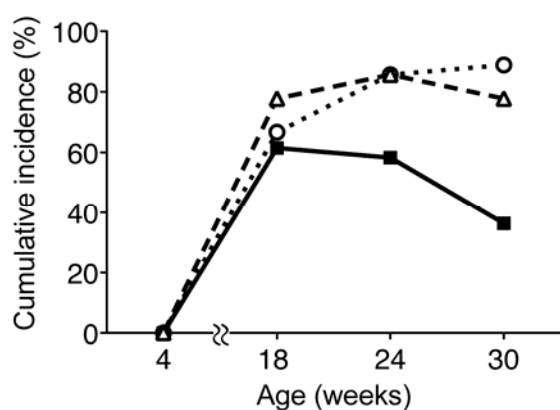


Fig. 7. NSY マウスの糖尿病判定

グルコース負荷試験において、グルコース添加後 120 分後の血糖値が 200 mg/dl (1.11 mmol/l) 以上を糖尿病と判定した。

コントロール：○，ミリスチン酸：■，パルミチン酸：△，n = 9-14

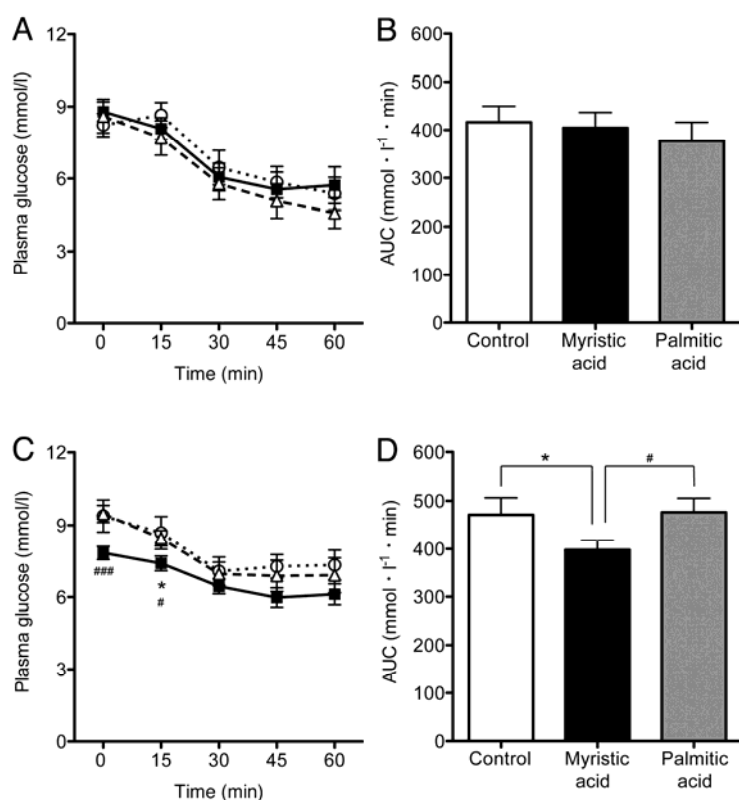


Fig. 8. NSY マウスのインスリン負荷試験 (ITT)

A, B : 20 週齢 ; C, D : 26 週齢. A, C : 血糖値の経時変化 ; B, D : AUC.

コントロール：○，ミリスチン酸：■，パルミチン酸：△，n = 9-14, * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ (コントロール vs ミリスチン酸); # $p < 0.05$ (パルミチン酸 vs ミリスチン酸).

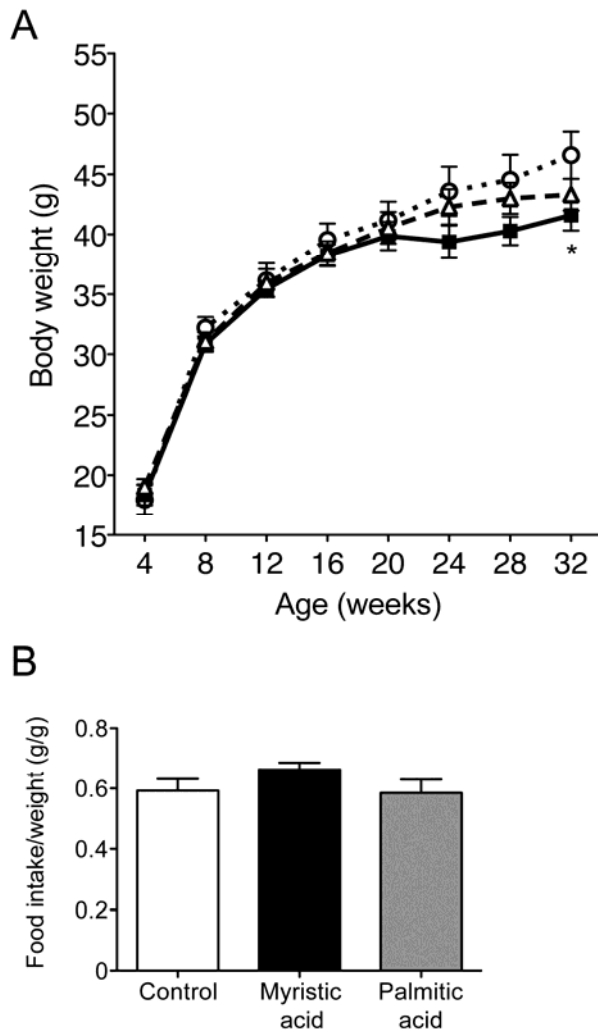


Fig. 9. NSY マウスの体重変化と飼料摂取量

NSY マウスの体重変化 (A) と飼料摂取量 (マウス体重当たり) (B) を測定した.

コントロール : ○, ミリスチン酸 : ■, パルミチン酸 : △, n = 9-14, * $p < 0.05$ (コントロール vs ミリスチン酸)

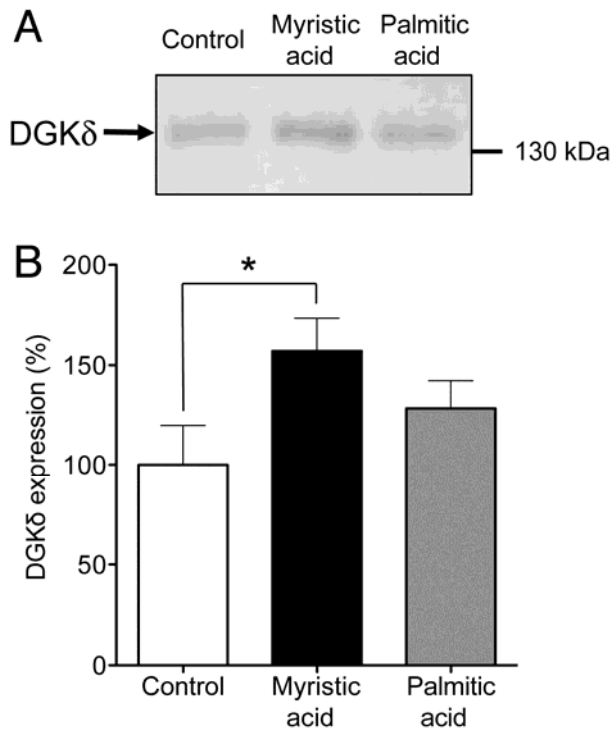


Fig. 10. NSY マウスの骨格筋における DGK δ の発現量
 n = 6–8, * $p < 0.05$ (コントロール vs ミリスチン酸)