

# 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

池田涼子・岸本のぞみ・櫻川友紀・畠中千鶴・清水瑠美子・谷政八・糸川嘉則

(2009年1月30日受理)

## Dietary vitamin A deficiency may cause insulin resistance in GK rats.

Ryouko Ikeda, Nozomi Kishimoto, Yuki Sakuragawa, Chidzuru Hatakenaka,  
Rumiko Shimizu, Masahachi Tani, Yoshinori Itokawa

In the previous study, we observed glucose intolerance in the iron-deficient rats. It is well-known that some micronutrients have interaction in vivo, iron deficiency especially reduces of vitamin A utilization. Thus, we supposed that vitamin A status might relate to glucose metabolism in the iron-deficient rats. To clarify the mechanism of these relationships, following experiment was carried out. 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 GK rats than the Wistar rats. Among the GK rats, the difference by the vitamin A deficiency was not observed. 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.

These results suggested that dietary vitamin A deficiency induced insulin resistance in rats. It is also supposed that decrease of vitamin A bioavailability caused glucose intolerance in iron deficient rats, in the previous study. In conclusion, vitamin A status affect on a type 2 diabetic condition.

キーワード (key words)

ビタミンA欠乏 (vitamin A deficiency) レチノール結合タンパク質(RBP) (retinol-binding pritein(RBP)) 糖尿病 (diabetes) インスリン抵抗性 (insulin resistance)

### 緒 言

近年、インスリン抵抗性を惹起し、2型糖尿病(インスリン非依存型糖尿病 Non Insulin-dependent diabetes mellitus: NIDDM)の発症に関与する因子として、生体内の鉄が注目されている。また、鉄の摂取が糖尿病の合併症の進行に関与する可能性も知られており、一部では糖尿病の病態管理において鉄の吸収や利用の障害が有効であるとの報告がある<sup>1,2)</sup>。一方で、本学に

おける昨年度の研究では、鉄欠乏ラットでインスリンの作用減弱をとまなう耐糖能低下が観察されており、鉄欠乏状態がインスリン抵抗性を誘導する可能性が示唆されている。この要因をさらに詳細に検討するため、本年度は鉄との生体内相互作用が知られるビタミンAの栄養状態と糖尿病の病態との関連性についてNIDDMモデルラットを用いた実験を行った。なお、糖尿病の分類と病態については前報に詳しいため、本報では割愛する。

ビタミンAは視覚作用・成長・細胞分化など広

範な生理作用をもつ脂溶性ビタミンで、レバーなどの動物性食品に多く含まれる。また、植物由来の色素の一つであるカロテノイドのうちプロビタミンAカロテノイドとよばれる一部が経口的に摂取されたのちに、生体内でビタミンAに転換されて利用されている。この代表が緑黄色野菜に多く含まれる $\beta$ -カロテンであり、一般には我が国のビタミンA摂取量の約60%を野菜・果物などの植物性食品が占めている<sup>3)</sup>。

現在の我が国の平均的な食生活においてビタミンAの欠乏がみられることは稀であるが、世界的には鉄に続き2番目に欠乏症が多い栄養素である。低栄養が普遍的な問題となっている地域では、ビタミンA欠乏症と鉄欠乏症が併発する例も少なからず報告されている。これより、両者間の生化学的相互作用について多数の検討がおこなわれた結果、鉄欠乏により肝臓に貯蔵されたビタミンAの放出機構が損なわれ、末梢器官でのビタミンAの利用性が低下することが知られるようになった<sup>4,5,6)</sup>。また、Arrudaらは、ビタミンAが、鉄の輸送を調節するタンパク質の発現を制御することで鉄の恒常性の維持に関与することを報告しており<sup>7)</sup>、ビタミンAと鉄が相互の利用効率を調節するものと理解される。

生体内のビタミンAは末端部位の官能基の違いによりレチナール・レチノール・レチノイン酸の3種類に分類され、それぞれが独自の生理作用を發揮する。これらのうち化学的に最も安定なレチノールが生体内ビタミンAの大半を占めており、貯蔵器官からの放出の際には、レチノール結合蛋白質(retinol-binding protein: RBP)とモル比1:1で結合し、さらにトランスサイレチン(transthyretin: TTR)と結合して血清中を移動する。このタンパク質複合体が標的器官に運ばれると、細胞表面に分布するRBP受容体を介して細胞内に取り込まれる。このRBPのひとつであるレチノール結合蛋白4(RBP4)は、近年、ビタミンAの輸送担体としてだけでなく、アディポサイトカインとしての側面を持つことが報告されている。

アディポサイトカインとは脂肪細胞で合成・分泌される生理活性物質の総称でその多くが生活習慣病の発症との関連性を指摘されている。糖尿病

の関連因子としては、インスリン感受性の促進や動脈硬化の予防作用をもつレプチンやアディポネクチンに加え、インスリン抵抗性や動脈硬化の促進因子となるTNF- $\alpha$ 、PAI-1、HB-EGF、レジスチンなどが発見されている。通常の脂肪細胞からはおもに前者が分泌されているが、肥満により肥大化した脂肪細胞(肥満細胞・マスト細胞とも呼ばれる)では前者の分泌量が減少し、かわって後者が増加する。最近のRBP4に関する研究では、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<sup>8,9,10)</sup>。これらより、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おり、ビタミンA栄養の変動が糖尿病に関与すると推測されている<sup>11,12)</sup>。

以上を総合すると、鉄欠乏状態では血清中ビタミンAとともにインスリン抵抗性惹起因子となるRBPが減少するため、耐糖能が改善すると推測される。しかし、先述のように昨年度の結果では鉄欠乏ラットの血清中レチノール濃度の低下に反して血清中グルコース濃度(血糖値)が上昇し、インスリン抵抗性を伴う2型糖尿病に類似した糖代謝の変動が観察された。また、このとき鉄欠乏ラットの肝臓には貯蔵型のレチノールが蓄積していた。

これより、インスリン抵抗性の惹起にはRBPの存在そのものではなく、ビタミンA代謝の変動による肝臓から血清中へのレチノール-RBP結合体(holo-RBP)の放出障害が関与するという仮説が成立する。そこで本年度は、生体内相互作用のある微量栄養素間の耐糖能に対する影響の違いを明らかにするため、鉄欠乏の因子を除外し、食餌性ビタミンA欠乏による肝臓中レチノール濃度の低下にともなう耐糖能の変動を検討した。

## 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12匹およびII型糖尿病モデル動物であるGK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

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

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=6)、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、3日間の予備飼育ののち、本飼育開始より6週間にわたり飼育観察を行った。(Table.1)

GKラットとは、Wistar系由来の非近交系ラットから経口グルコース負荷試験で耐糖能が低いものを選抜交配して近交化された種であり、日本人に多く見られる肥満を伴わないインスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) のモデルとして多用されている。

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からビタミンAレチノールを除去したビタミン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脂溶性ビタミンが豊富に含まれることから、全群について日本クレア社製のビタミンA除去カゼインを用いた (Table 2)。また、空腹時の血清中グルコース濃度 (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女子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寧に飼育された。

解剖前日は絶食を行うとともに、各ラットのヘモグロビン (Hb) 濃度を測定した。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、インスリン濃度の測定に用いた。

Table.2 飼料組成表

	N	R D
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
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

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。

## 2. 血清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1週ごとの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. Hbの定量

シアンメトヘモグロビン法 (国際標準法) に従い、「ヘモグロビンB-テストワコー」(和光純薬工業株式会社) を用いて行った。血液にフェリシアン化カリウムとシアン化カリウムを加えるとHbのうちスルファメトヘモグロビン以外の全てがシアンメトヘモグロビンとなり、暗赤色を呈する。この呈色物質はアルカリ性で576nm、及び541nmに吸光を持つことから試料反応液中のシアンメトヘモグロビンを541nmにて比色定量した。

試料はラットの尾静脈から直接ザリーピベットにて20μlの血液を採取し、キットの操作方法に

従って測定を行った。

#### 4. 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、ELIZA法にてラット血清中インスリン濃度を測定した。ELIZA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。

#### 5. 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. 成長曲線、飼料摂取量、飼料効率

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群間では、ビタミンA欠乏食投与により低値傾向を示した。（Fig.1）

飼料摂取量は全群とも有意な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群間・GK群間ともに、ビタミンA欠乏食投与により低値傾向を示した。

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）。

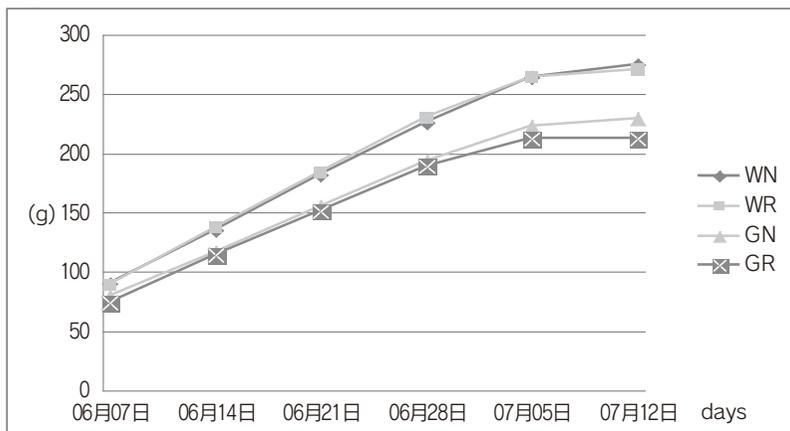
#### 2. Hb濃度

Hb濃度はWistar系ラットに比しGK系で若干の高値傾向を示したが、全群とも有意な差はみられなかった。（Table 3）。

鉄欠乏状態では血清中ビタミンA濃度の低下が観察されるが、これらの微量栄養素間の血清中濃度の関連性は不可逆的であり、ビタミンA欠乏が貧血に関連する血液学的な指標に影響を及ぼす可能性については否定的な見解が多い<sup>5,13,14</sup>。本実験においてもこれらの報告と同様の結果を示したものと考えられる。

一方で、糖尿病と鉄に関連した血液指標の相関性については多数の報告があり、糖尿病のヒトやラットにおける血清鉄の増加が知られているほか<sup>15</sup>、鉄キレート剤による細胞内への糖の取り込みの増加とインスリン感受性の改善が *in vivo*、

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  
 表中の数値は各群の平均値 ±  
 標準偏差 (n=6) で示した。

Table.3 体重増加量、飼料効率、ヘモグロビン濃度

	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 **
ヘモグロビン濃度 (mg/dL)	13.8 ± 2.6	13.6 ± 0.4	14.9 ± 1.3	14.8 ± 2.0

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

表中の数値は各群の平均値±標準偏差 (n=6) を表し、有意差は\*\*p<0.01で示した。

in vitro の両面から確認されている<sup>2)</sup>。本項目の結果でも有意差はみられなかったものの、糖尿病の病態の進行とともに血液中の鉄の動態が変動する様子が観察された。また、この現象はGK群間の双方でみられたことから、経口的に摂取する鉄の濃度やビタミンAを介した生体調節機構に関係なくみられるものと推察された。これより、先述の糖尿病患者における血中鉄濃度の変動も、鉄の栄養状態ではなく、より内因的な要因によるものである可能性が示唆された。この件については、Hbと血清中グルコースが結合したグリコヘモグロビンの変動も含めた検討が必要と思われる。

### 3. 血清中グルコース濃度

血清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系ラットで有意な上昇が観察され、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、血清中グルコース濃度について、ビ

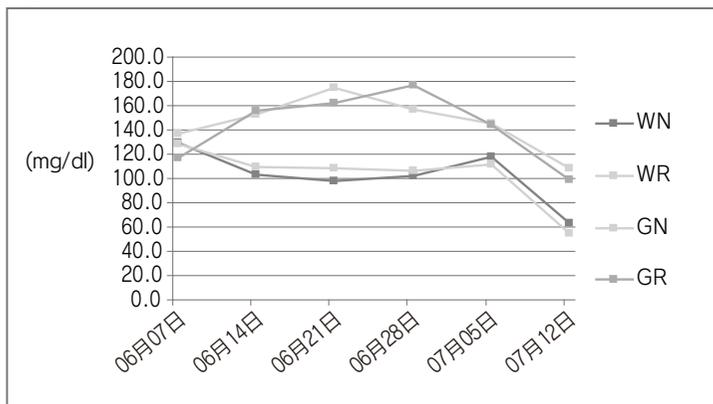
タミンA欠乏食投与による影響はみられなかった(Fig.2)。

また、全群で飼育最終日の結果が、それまでの値に対して低値を示したのは、解剖のため前日の夜間より12時間の絶食をおこなったためと考えられた。

### 4. 血清中インスリン濃度

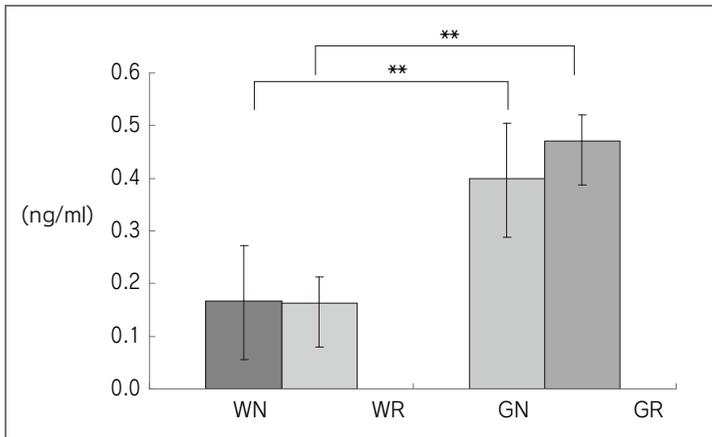
血清中インスリン濃度はWistar系ラットに比し、GK系ラットで有意に高値を示した。また、GK群間ではビタミンA欠乏食投与により高値傾向を示した(Fig.3)。GK系ラットで血清中のグルコース濃度・インスリン濃度の双方が上昇したことから、GN群・GR群ともにインスリン抵抗性が亢進したと考えられた。GKラットは加齢とともにインスリン抵抗性が増大し、飽食時にはしばしば高インスリン血症が観察される<sup>16)</sup>。本実験の被験動物は飼育終了時において9週齢と比較的幼若であるが、GKラットの特徴があらわれたものと推察された。

Fig. 2 血清中グルコース濃度の経時的変動



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  
 折れ線グラフの数値は各群の平均値 ± 標準偏差 (n=6) で示した。

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  
 カラムの数値は各群の平均値 ± 標準偏差 (n=6) を表し、有意差 (p<0.01) は \*\* で示した。

## 考 察

本実験では飼料摂取量に差がなかったにも関わらず、GK系ラット、特にGR群で飼料効率の低下が観察された。ビタミンA欠乏は細胞分化や上皮組織の形成不全、成長阻害をまねくことから、ビタミンA欠乏飼料で動物を飼育すると成長停止に続いて体重減少が起こる<sup>17, 18)</sup>。

また、本実験ではWistar群間よりもGK群間で、ビタミンA欠乏食投与による深刻な成長阻害が観察された。

糖尿病では、インスリンの絶対量の不足もしくは作用不全により、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、物質代謝が盛んであるべき成長期に糖尿病によるエネルギー代謝の変動が大きく影響し、ビタミンA欠乏との相加効果により発育が著しく阻害されたものと推察された。これより、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摂取の充実が重要であると考えられる。ただし、ビタミンA動態が糖尿病の病態に影響を及ぼす可能性があることから、糖尿病患者のビタミンA摂取量に関してはより詳細な検証に基づいた個人的なアセスメントが必要であると考えられる<sup>8,10)</sup>。

緒言でも述べたように、ビタミンAの輸送担体

であるRBP4はインスリン抵抗性の発症に関与する。インスリンは、エネルギー代謝および糖利用促進ホルモンとして骨格筋や脂肪細胞など多くの細胞で糖の膜透過性を亢進させ、血液中のグルコース取り込みや解糖系を促進するほか、細胞内のグルコースをグリコーゲンやグルセロールへ変換し組織内へ貯蔵する。

インスリンの作用発現の機構は非常に複雑である。まず、血清中のインスリンが標的細胞膜上の受容体と結合する。その後、受容体はリン酸化されて活性化し、インスリン受容体基質 (IRS) などの細胞内の別の蛋白質をリン酸化する。この蛋白質からセカンドメッセンジャーによってさらに下流の種々の蛋白質へと次々にシグナルが伝えられ、最終的に糖輸送担体GLUT-4の細胞膜上への移動、代謝酵素の活性化、不活性化、糖代謝関連タンパク質の遺伝子発現などが起こる。これらの一連の過程の何れかに障害がおこると、インスリン抵抗性が生じる。

インスリン抵抗性を呈する患者群では、有意に血清中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GLUT-4が逆相関を示すことが示されている<sup>19, 20)</sup>。GLUT-4発現の低下によりインスリン抵抗性が亢進することから、血液中RBP濃度の上昇にともなうインスリン抵抗性の亢進はGLUT4の発現低下によるものと考えられる。以上より、何れかの理由により生体内を循環するピ

タミンA濃度が増加した場合、NIDDMの発症や進行を促進する可能性があると考えられる。

また、Matthewsらは、母体の栄養状態の低下による胎児期のビタミンA欠乏が膵島 $\beta$ -細胞の発達を阻害し、将来的にインスリンの分泌量低下を招くことを栄養実験により証明している<sup>17)</sup>。即ち、ビタミンAの栄養状態の低下が1型糖尿病（インスリン依存型糖尿病 Insulin-dependent diabetes mellitus: IDDM）の発症に関与すると考えられ、ビタミンAの栄養状態は、過剰であればNIDDM、欠乏であればIDDMの発症素因となることが明らかにされている。加えて、本実験におけるGK系ラットの血清中インスリン濃度はビタミンA欠乏食投与により高値傾向を示した。両群の血清中グルコース濃度に差は見られなかったことから、GR群は血糖降下により多くのインスリンを必要としたと考えられ、食餌性ビタミンA欠乏によるインスリン抵抗性の亢進が示唆された。しかし、Wistar群間では血清中グルコース濃度および血清中インスリン濃度に差は見られなかった。これより、糖尿病の遺伝的素因にビタミンA欠乏が加わることでインスリン抵抗性が亢進するものと推察され、正常なラットにおいてはビタミンA欠乏が糖尿病の発症に直接的に関与する可能性は低いと考えられた。

また、NIDDM患者では血清中のRBPとレチノールの結合率が高いことが報告されている一方で、ビタミンA欠乏状態のヒトでは、レチノールと結合していないapo型のRBPが肝臓中で増加し、肝臓や筋肉のインスリン抵抗性が亢進することが知られている<sup>21,19)</sup>。本実験でも、後者の報告と同様の結果を得たものと考えられた。

筆者は、過去の研究で鉄欠乏ラットの肝臓中RBP量の増加と、血清中RBP量の減少を観察している。これより、前年に観察した鉄欠乏ラットのインスリン抵抗性の亢進は、ビタミンA利用の低下を介したapo-RBPの増加が原因となることが示唆された。しかし、昨年度の検討ではビタミンA欠乏食ラットと比較して、鉄欠乏ラットでより顕著なインスリン抵抗性の亢進と血清中グルコース濃度の上昇を観察した。これより、今後の検討課題として、これらの差違について、より詳

細な機序の解明が必要と考えられる。

## 総 括

本研究より、食餌性のビタミンA欠乏がNIDDMの悪化要因となる可能性が確認された。また、昨年度の結果である鉄欠乏ラットの耐糖能異常は、ビタミンAの放出障害による肝臓中へのapo-RBPの蓄積が原因と推察された。これらの結果からビタミンAの動態がエネルギー代謝の調節因子となる可能性が示唆された。以上より、今後は糖尿病患者の栄養アセスメントにおける至適なビタミン摂取量のより詳細な検討が必要になると考えられた。

## (Endnotes)

1. Liu Q et al. Role of iron deficiency and overload in the Pathogenesis of diabetes and diabetic complications. *Curr Med Chem.* 2009; 16 (1) : 113-129
2. Dongiovanni P. et al. Iron depletion by deferoxamine Up-regulates glucose uptake and insulin signaling in hepatoma cells and rat liver. *Am J Pathol.* 2008; 172 (3) : 738-747
3. 平成18年国民健康・栄養調査報告, 厚生労働省健康局総務課 生活習慣病対策室
4. Rosales F.J. and Ross C.A. Iron deficiency in young rats alters the distribution of vitamin A between plasma and liver and between hepatic retinol and retinyle esters. *J Nutr.* 1999; 129: 1223-1228
5. Ameny M.A. et al.. Effect of iron and/or vitamin A re-supplementaion on vitamin A and iron status of rats after a dietary deficiency of both components. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2002; 16: 175-278
6. Zimmermann MB et al. Vitamin A supplementation in children with poor vitamin A and iron status increases erythropoietin and hemoglobin concentrations without changing total body iron. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84 (3) : 580-586.
7. Arruda SF. et al. Vitamin A deficiency increases hepcidin expression and oxidative stress in rat. *Nutrition.* 2009;25 (4) : 472-478.
8. Klötting 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.
9. 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
  10. Fernández-Real JM et al. Circulating retinol-binding protein-4 concentration might reflect insulin resistance-associated iron overload. *Diabetes.* 2008;57 (7) :1918-1925
  11. Yang Q., Graham TE., Mody, N., Preintner, F., Peroni, OD., Zabolotny, 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
  12. 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
  13. Stube YN., Beard JL., Ross AC. Iron deficiency and marginal vitamin A deficiency affect growth, hematological indices and the regulation of iron metabolism genes in rats. *J Nutr.* 2002; 132 (12) : 3607-3615.
  14. Leenstra T. et al. The effect of weekly iron and vitamin A supplementation on hemoglobin levels and iron status in adolescent schoolgirls in western Kenya. *Eur J Clin Nutr.* 2009; 63 (2) :173-182
  15. Roumen C et al. Changes in transferrin are related to changes in insulin resistance: the SLIM study. *Diabet Med.* 2008; 25 (12) : 1478-1482.
  16. Abdel-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.
  17. Matthews KA., Rhoten WB., Driscoll HK., Chertow BS. Vitamin A deficiency impairs fetal islet development and causes subsequent glucose intolerance in adult rats. *J Nutr.* 2004; 134 (8) : 1958-1963
  18. ビタミンの事典 日本ビタミン学会編 朝倉書店, 1996
  19. 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.
  20. 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
  21. Erikstrup C. et al. RBP-to-retinol ratio, but not total RBP, is elevated in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2009; 11 (3) : 204-212