

氏名・（本籍）	尾 本 由美子（滋賀県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	博士第166号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成6年3月24日
学 位 論 文 題 目	実験的糖尿病ラットの高コレステロール血症に及ぼす外因性ステロールの影響
審 査 委 員	
主査 教授	大久保 岩 男
副査 教授	木之下 正 彦
副査 教授	繁 田 幸 男

論 文 内 容 要 旨

〔目 的〕

糖尿病における高脂血症の機序については、リポ蛋白代謝異常が報告されている一方、糖尿病動物では過食に伴う腸管からのコレステロールの吸収増加が関与すると報告されており、食事性コレステロールの影響が重視されている。また、未治療糖尿病ラットでは著しい体重減少にもかかわらず消化器系の臓器重量のみが増加することが報告されている。しかしこの形態的異常と高脂血症を関係付けた報告は極めて少ない。そこで我々は、Miettinenらが提唱した血中食物コレステロール（カンペステロール、シトステロール）濃度を測定することによりコレステロールの吸収率を知ることができるという報告をもとに、糖尿病ラットにおける血中食物ステロール濃度を測定し、同時に小腸の形態的検討を行って、小腸の形態的变化と機能的变化について考察した。

〔方 法〕

ラット（SD系雄性）にストレプトゾトシンを投与して糖尿病群を作製し、以下の実験を行って対照群と比較した。また、実験2ではインスリン治療群を作製して未治療群、対照群と比較した。

1. コレステロール負荷実験：1%コレステロール食を14日間投与し、血漿コレステロール濃度、植物ステロール濃度を笠間らの方法に従い、HPLC法で測定した。また、小腸の形態的計測として湿重量、全長、粘膜表面積、乾燥重量を測定した。
2. 植物ステロール負荷実験：1%植物ステロール食を14日間投与し、実験1と同様に処置した。なお、絶食による低血糖を避けるため実験前日にはインスリン投与は行わなかった。
3. 植物ステロール及びコレステロールpair feeding実験：ラットを代謝ケージ内で飼育し、連日対照群の食餌量を計量しこれと同量の植物ステロール食またはコレステロール食を糖尿病群にも与えた。14日後、実験1、2と同様に処置した。

〔結 果〕

1. コレステロール負荷実験：糖尿病群の血漿コレステロール濃度は対照群の平均99mg/dlに対し819mg/dlであり約8倍と高値を示し、カンペステロール、シトステロールの濃度も高値であった。各群での小腸の質重量、乾燥重量、全長、粘膜表面積のいずれも、糖尿病群が対照群より有意に大きかった。また、実験前4日間の平均食餌量は、対照群20g/dayに対し糖尿病群は30g/dayと約1.5倍多かった。

2. 植物ステロール負荷実験

平均血漿コレステロール濃度は、対照群55、糖尿病群75mg/dlと有意差を認めなかったが、カンペステロール濃度は対照群7.9mg/dlに比べて糖尿病群で17.8mg/dlと上昇し、インスリン治療により14.3mg/dlと低下し、対照群と糖尿病群の中間の値を示した。シトステロール濃度についても同様であった。小腸の湿重量、乾燥重量、全長、粘膜表面積はいずれも対照群に比べ糖尿病群で有意に大きく、インスリン治療により対照群と糖尿病群の中間の値を示した。この時、血漿植物ステロール濃度と腸管の形態的指標の間には良好な正の相関関係を認めた。

3. 植物ステロール及びコレステロールpair feeding実験

過食の影響を取り除く目的で食餌量を同じにすると、植物ステロール投与では血漿コレステロール濃度は対照群、糖尿病群で一致したが、カンペステロール、シトステロール濃度は糖尿病群で有意に高値を示した。腸管の形態的指標では、乾燥重量で有意差を認めないものの湿重量、全長、表面積は糖尿病群で有意に大きく、過食の影響を除いても糖尿病ラットでは腸管の肥大を認めた。また、コレステロール投与では、コレステロールのみならず各植物ステロール濃度も糖尿病群で高かった。

[考 察]

本研究においては、糖尿病ラットでは植物ステロール負荷により高植物ステロール血漿を認め、同時に腸管の形態的指標の増大がみられること、この両者の間には良好な正の相関関係を認めることを示した。植物ステロールは哺乳類では内因性には合成されないとされていることから、血漿植物ステロールの増加の機序としては、過食、腸管での吸収増加、異化遅延の3つの可能性が考えられた。過食の影響を除いたpair feeding実験でも同様の結果を得られたこと、血中植物ステロールの半減期は対照群糖尿病群間で有意差を認めないことから、腸管での吸収増加がその機序と考えられた。また、この吸収増加には糖尿病状態による腸管の肥大が関与している可能性が示された。

[結 論]

1. 糖尿病ラットに外因性ステロールを負荷すると、高ステロール血症を認めた。
2. 糖尿病ラットでは腸管の肥大がみられ、血漿植物ステロール濃度と良好な正の相関関係を示した。
3. 過食の影響を除いても同様の結果を得た。また植物ステロールの血中半減期は、糖尿病群対照群間で有意差を認めなかった。
4. 糖尿病ラットの高コレステロール血症の機序として、腸管の肥大に伴う吸収増加の関与も示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

本研究は、糖尿病（以下DM）にともなう高コレステロール血症における外因性ステロールの関与を明らかにするため、ストレプトゾトシンDMラットに14日間高ステロール食を負荷して、各種血漿ステロール濃度の分別測定と腸管の形態的計測を行ったものである。

コレステロール負荷を行うと、DM群では対照群に比し著しい高コレステロール血症を認めた。また生体内では生成されない植物ステロール負荷を行うと、DM群では血漿植物ステロール濃度増加が見られ、インスリン治療により改善した。腸管重量、長さ、表面積はDM群で有意に増大しており、これらの腸管の形態的指標と血漿植物ステロール濃度との間には良好な正相関を認めた。過食の影響

を排除するため、pair feeding実験を行っても、血漿植物ステロール濃度は対照に比し高値を示した。さらに異化の遅延の可能性について検討するため、植物ステロールの血中半減期を測定したが、対照、DM群間で差を認めなかった。

以上の結果は、糖尿病状態における高コレステロール血症に、植物ステロールに代表されるように外因性ステロール濃度増加が関与しており、その機序として過食、小腸での吸収能亢進の可能性が示唆されている。これらは、臨床的にも糖尿病患者への食事性コレステロール制限の重要性も示唆しており興味深い。従って、本研究は博士（医学）を授与するに値するものと判断される。