

氏名・(本籍)	藤田 征弘 (兵庫県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士第320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11年3月26日
学位論文題目	Increased intestinal glucose absorption and postprandial hyperglycaemia at the early step of glucose intolerance in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty Rats (耐糖能異常初期のOtsuka Long-Evans Tokushima Fattyラットにみとめられた小腸のブドウ糖吸収亢進と食後高血糖)

審査委員	主査 教授	馬 場 忠 雄
	副査 教授	前 田 敏 博
	副査 教授	吉 川 隆 一

論文内容の要旨

【目的】

糖尿病発症予防に食事療法が重要であることは言うまでもない。経口糖尿病薬である α -グルコシダーゼ阻害剤は、小腸からブドウ糖の吸収を遅延させることで2型(インスリン非依存性)糖尿病患者の食後高血糖、高インスリン血症を改善すると共に、耐糖能異常者の2型糖尿病への進展を予防すると報告されている。しかし、小腸からの糖吸収能と食後高血糖の関連はほとんど検討されていない。そこで我々は、小腸からのブドウ糖吸収能の亢進を2型糖尿病における食後高血糖の一因ではないかという仮説を立てた。肥満を伴った2型糖尿病の遺伝的自然発症モデルラットである8週齢のOtsuka Long-Evans Tokushima Fatty (以下OLETF)ラットは、インスリン分泌異常、インスリン抵抗性を認めない、ブドウ糖負荷後高血糖を示すことが知られている。そこで腸管からの糖吸収の亢進が負荷高血糖の形成に関与する可能性を明らかにする目的で、6週齢のOLETFラットと同週齢対照Long-Evans Tokushima Otsuka (以下LETO)ラットの糖吸収能を、インスリンによる代謝調節を受けないD-キシロースを用いて検討した。更に、小腸吸収上皮のブドウ糖輸送担体(Sodium-dependent glucose transporter 1、以下SGLT1)の意義について検討した。

【方法】

4週齢のOLETFラット、LETOラットを6週齢まで等量の飼料で飼育し(25g/日)、12時間絶食後に実験に用いた。経口ブドウ糖負荷試験(2g/kg体重、以下OGTT)、経口キシロース負荷試験(0.8g/kg体重、以下OXT)を行った。更にOGTT、OXTにSGLT1阻害剤のフロリジン(0.4g/kg体重)を同時負荷して同様の検討を行った。キシロースの濃度はRoe & Rise法を、インスリン濃度はEIA法を用い各々測定した。またインスリン感受性は、高インスリン正常血糖クランプ下でのブドウ糖注入量を測定し比較した。経静脈キシロース負荷試験は、尾静脈よりキシロース(2g/体重kg、以下IVXT)を注入し、血中よりの消失速度を測定して評価した。小腸におけるSGLT1 mRNA含量については、12 μ g TOTAL RNAを1%アガロースで電気泳動した後ナイトラン膜へ転写し、RT-PCR法で作成したラットSGLT1 cDNAを用いてハイブリダイゼーションし、イメージアナライザーにて放射性燐を定量した。小腸形態は摘出後、湿重量、管腔表面積、全長を測定し、各部位での組織学的検討を行った。

【結果】

6週齢のOLETFラットの体重、空腹時血糖及びインスリン濃度はLETOラットと比べて差がなかった。OLETFラットの糖負荷後60、90分の血糖値はLETOラットに比べ有意に高値であった。(60分値: 16.8 \pm 0.9mmol/l vs 10.6 \pm 1.0mmol/l; OLETF vs LETO p<0.01)。しかし、各時間での血漿インスリン濃度には両ラット間で差がなかった。高インスリンクランプ下のブドウ糖注入量は両ラット

ト間で差がなく、OLETFラットにインスリン感受性の低下を認めなかった。一方、OLETFラットのOXT60分後のキシロース血中濃度は、LETOラットのそれに比べ58.7%上昇し ($3.10 \pm 0.18 \text{ mmol/l}$ vs $1.95 \pm 0.30 \text{ mmol/l}$; OLETF vs LETO $p < 0.005$)、120分でも有意に高値であった。OGTTでのブドウ糖及びOXTでのキシロースの血中濃度の上昇は、フロリジン同時投与でほぼ完全に抑制された。IVXTを用いた血中キシロース半減期は両ラットで差がなかった。OLETFラットの小腸は、LETOラットに比較して湿重量で1.27倍、管腔面積で1.37倍と過形成を示した。更に組織学的検討でもOLETFラットの空腸、回腸における陰窩・絨毛高はLETOラットに比べ有意に高値であった。OLETFラットの空腸、回腸でのSGLT1のmRNA含量は、LETOラットと比較して1.6倍であった。

【考 察】

OLETFラットのOXTでは、LETOラットに比較し血中キシロース濃度が有意に上昇し、またIVXTによる血中キシロース消失速度に両ラット間で差がなかったことから、キシロースの吸収亢進が存在すると考えられた。更に、キシロースの吸収がブドウ糖と同様にフロリジンで抑制されたことから、SGLT1を介する糖吸収の亢進が示唆された。一方、別の2型糖尿病モデルであるZuckerラットでは、負荷後高血糖に肝糖放出の亢進が関与すると報告されているが、OLETFラットの空腹時インスリン濃度や高インスリンクランプ下での糖利用率がLETOラットに比較して差がなく、更にグルカゴン濃度にも差がないと報告されていることから、OLETFラットの負荷後高血糖に肝糖放出の亢進が関与しているとは考えにくい。したがって、小腸過形成およびSGLT1 mRNA量の増加に伴う糖吸収の亢進が、このラットにおける負荷後高血糖に重要な役割を果たしていることが示唆された。

【結 論】

糖尿病発症以前の6週齢のOLETFラットは小腸の過形成およびSGLT1 mRNA含量の増加を示し、ブドウ糖吸収能の亢進していることが明らかとなった。これらの結果は、2型糖尿病発症過程において重要とされるインスリン抵抗性や高インスリン血症に先行して小腸からのブドウ糖吸収の亢進が存在し、食後高血糖を引き起こし得ることを示している。

論文審査の結果の要旨

本論文は、小腸からの糖吸収の亢進が糖尿病発症に関与する可能性を明らかにするため、2型糖尿病モデルであるOtsuka Long-Evans Tokushima Fatty ラット (OLETF) の糖尿病発症前期において、小腸のブドウ糖吸収能とSGLT1 mRNA発現を検討したものである。

6週齢のOLETFは、インスリン分泌不全・抵抗性を示さないことを確認した。ブドウ糖経口負荷後に高血糖を示し、糖吸収の亢進が示された。またキシロース経口負荷後の血中のキシロース濃度が上昇した。ブドウ糖とキシロースの血中濃度の上昇はSGLT1の阻害剤であるフロリジンで抑制された。またOLETFでは、キシロースの血中消失速度の遅延はなく、小腸からのブドウ糖吸収能が亢進していると考えられた。

OLETFでは小腸の過形成とSGLT1 mRNAの含量は増加しており、これらが糖吸収亢進に関連している可能性を示した。

本研究は糖尿病発症に関して小腸における糖吸収の重要性を示唆したものであり、博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。