

氏名・(本籍)	青 木 孝 彦 (岐阜県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第71号
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
学位授与年月日	平成2年3月24日
学位論文題目	NIDDMモデルラット肝細胞におけるケトン体産生能

審 査 委 員	主査 教授	細 田 四 郎
	副査 教授	繁 田 幸 男
	副査 教授	野 崎 光 洋

### 論 文 内 容 要 旨

#### 〔目 的〕

血中ケトン体は遊離脂肪酸を基質として肝で生成され、肝外組織のエネルギー源として重要である。私たちは、インスリン依存型糖尿病 (IDDM) 患者だけでなくインスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) においても糖尿病コントロール不良時には血中ケトン体が増加することを報告した。IDDMにおいては血中遊離脂肪酸の上昇のみでなく、肝におけるケトン体産生能の亢進も関与していることはすでに報告されているが、非肥満 NIDDM の肝ケトン体代謝に関しては適切な動物モデルがないことよりほとんど報告がない。この非肥満 NIDDM におけるケトン体代謝の特徴を解明することを目的に、非肥満 NIDDM モデルラットを作製し、その単離肝細胞を用いてそのケトン体産生能、ブドウ糖産生を測定し、肝グリコーゲン含量、血中 IRI との関係を対照群および通常の糖尿病モデルである KETOTIC 群と比較、検討した。

#### 〔方 法〕

生後 2、5 日の SD 系雄性ラット腹腔内にストレプトゾトシン (STZ) 100 mg/Kg を投与し NIDDM モデルラットとした (それぞれ STZ 2、STZ 5 群)。KETOTIC 群は正常ラット尾静脈より STZ 100 mg/Kg を投与して作製した。コラゲナーゼ法にて肝細胞を単離後、[U-<sup>14</sup>C] パルミチン酸からのケトン体産生、反応液中へのブドウ糖放出、肝グリコーゲン含量を測定し、基礎値、グルカゴンによる影響を検討した。結果は平均±標準誤差で表し、統計学的有意差検討は Student の t-test にて行った。

### 〔結果〕

体重は対照群、STZ 2群、STZ 5群およびSTZ投与前の KETOTIC 群で有意差を認めなかった。血中 IRI はそれぞれ  $20.9 \pm 1.9$ 、 $9.8 \pm 0.9$ 、 $8.3 \pm 1.0 \mu\text{U}/\text{ml}$  であり、糖尿病群で有意に低値であった。無麻酔下での血中総ケトン体値はそれぞれ、 $194 \pm 20$ 、 $269 \pm 38$ 、 $422 \pm 65$ 、 $16189 \pm 2667 \mu\text{M}$  であり、STZ 5群、KETOTIC 群で対照群に比し有意に高値であった。0.3 mM [ $\text{U-}^{14}\text{C}$ ] パルミチン酸からの肝ケトン体産生能は、対照群に比し STZ 2群、STZ 5群、KETOTIC 群の順に亢進を認めた（それぞれ、 $11.7 \pm 0.98$ 、 $14.9 \pm 0.72$ 、 $16.0 \pm 0.45$ 、 $22.8 \pm 2.32 \text{ nmole. palmitate}/\text{mg. prot}/\text{hr}$ ）。グルカゴン  $1 \mu\text{g}/\text{ml}$  存在下での肝ケトン体産生は、対照群、STZ 2群、STZ 5群では有意に亢進したが、KETOTIC 群では認められなかった。ブドウ糖産生はそれぞれ、 $27.4 \pm 5.9$ 、 $27.1 \pm 15.7$ 、 $27.7 \pm 2.4$ 、 $4.2 \pm 2.5 \mu\text{g}/\text{mg. prot}/\text{hr}$  であり、 $1 \mu\text{g}/\text{ml}$  のグルカゴン添加により対照群、STZ 2群、STZ 5群では亢進したが、KETOTIC 群では亢進を認めなかった。ケトン体産生能基礎値と肝グリコーゲン含量、血中 IRI には有意の負相関を認め（グリコーゲン  $r = -0.795$ 、 $p < 0.01$ ；IRI  $r = -0.637$ 、 $p < 0.05$ ）、いずれの場合も STZ 2群、STZ 5群は対照群と KETOTIC 群との間に位置していた。

### 〔考察〕

本研究は本邦に多く認められる非肥満 NIDDM 患者のモデルラットを用い、肝ケトン体代謝を *in vitro* にて観察したものである。この NIDDM モデルラット肝細胞のケトン体産生能は対照群と重症糖尿病群の中間に位置し、しかも重症糖尿病群と異なり、グルカゴンによりケトン体産生能が調節されうること、また、肝ケトン体産生能は血中 IRI、肝グリコーゲン含量に対し負の相関を示すこと、どちらも対照群、軽症糖尿病群、重症糖尿病群の順に並び、これら3群の病態がほぼ連続的であることを示した。従来、糖尿病ラット肝を用いた研究では、ケトン体産生が亢進するとの報告があるものの、いずれの報告においても実験的糖尿病ラットは、いわゆるインスリン欠乏の著しい重症糖尿病であり、fasting や重症糖尿病での肝ケトン体産生能はグルカゴンにより調節を受けないとされている。しかし、STZ 2群、STZ 5群に見られるように肝グリコーゲン、肝の糖新生が保たれているような軽症糖尿病状態での肝ケトン体産生はホルモンによる調節が可能な状態であることが示された。そして、この肝ケトン体産生能が血中インスリン値の低下に応じて対照群、軽症糖尿病群、重症糖尿病群とほぼ連続して増加したことから、この代謝異常にはインスリン作用の不足が重要と考えられた。

### 〔結論〕

NIDDM における血中ケトン体高値には、肝での産生能の亢進、ホルモンによる刺激が一部関与していることを示した。

## 学位論文審査の結果の要旨

1880年 Lancereaux が糖尿病にはやせ型糖尿病と肥満型糖尿病とがあることを述べて以来、広く認められてきたが、1979年のNIH分類ではI型（インスリン依存性）糖尿病（IDDM）とII型（インスリン非依存性）糖尿病（NIDDM）とに分けることが提案された。しかし、I型、II型は成因論的な概念であるので、1985年のWHO専門委員会の糖尿病の臨床クラス分類では、これとは一応別として、IDDMとNIDDMをあげ、さらにNIDDMを細分して非肥満型と肥満型とにしている。

本研究はNIDDMにおけるケトン体代謝をモデルラット肝細胞を用いて検討したものである。ヒト非肥満NIDDMモデルラットを作成し、肝細胞におけるケトン体産生でみるかぎり IDDMとNIDDMの病態は連続したものであり、血中ケトン体値がインスリン作用不足の鋭敏な指標となりうることを明らかにした。

臨床的にヒトNIDDMでも血中ケトン体値が健常者より高値であることから、ケトン体産生の主要臓器である肝臓に着目し、NIDDMにおける肝ケトン体産生能を *in vitro* で検討している。すなわち、基質である遊離脂肪酸を同一にした条件下でもNIDDMモデルラットの肝ケトン体産生は対照に比し有意に亢進して、IDDMモデルとの中間に位置すること、また、血中インスリン値に対し負の相関を示すこと、さらに、IDDMモデルと異なりグルカゴンにより亢進することを発見した。これらの結果より、NIDDMの血中ケトン体高値にはインスリン作用不足に基づく肝ケトン体産生の亢進およびインスリン拮抗ホルモンによる肝ケトン体産生刺激が関与していることを明らかにした。

本研究はこれまで注目されることのなかったNIDDMのケトン体代謝について検討したものであり、NIDDMにおいても肝ケトン体産生亢進が血中ケトン体高値の重要な因子であり、インスリン作用不足を鋭敏に反映していることを初めて明かにしたものである。このことは臨床的にNIDDM患者のインスリン治療への変更の際に血中ケトン体が非常に有用な指標となりうることを示したものである。

以上のことから、本論文は医学博士の学位に十分に相応しいものであると認める。