

氏名	あ だち てつ や 足 達 哲 也
学位(専攻分野)	博 士 (人間・環境学)
学位記番号	人 博 第 84 号
学位授与の日付	平 成 12 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	人 間 ・ 環 境 学 研 究 科 人 間 ・ 環 境 学 専 攻
学位論文題目	糖 尿 病 に お け る 糖 の 吸 収 と 排 泄 に 関 す る 研 究

論文調査委員 (主査) 教授 津田謹輔 教授 家森幸男 助教授 森谷敏夫

論 文 内 容 の 要 旨

代表的な生活習慣病である糖尿病は近年のライフスタイルの変化によって急増している。われわれの食生活は欧米化したといわれて久しい。食生活の変化が糖尿病の急増のひとつの原因とされている。本研究は大きくふたつの内容からなる。ひとつは消化吸収機能に関する研究、もうひとつは新しく開発された糖吸収阻害剤が腎症におよぼす影響についての研究である。

(1) 摂取された食物は小腸で消化吸収される。栄養素のうち糖質は小腸の二糖類水解酵素によって最終消化を受け吸収される。糖尿病では小腸を含む消化管機能についてはほとんど研究がなく、不明な点が多い。そこで糖尿病における消化管機能を明らかにする目的で、まず糖尿病における消化吸収に関わる二糖類水解酵素の活性を検討した。二糖類水解酵素のひとつであるスクラーゼ・イソマルターゼ (SI) 活性は2型糖尿病モデルの Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty 雄 (OLETF) ラットと非糖尿病対照 Long-Evans Tokushima Otsuka 雄 (LETO) ラット間で40週齢まで差を認めなかった。しかしながらインスリン分泌低下が顕著になり耐糖能異常が認められた48週齢OLETFラットにおいて、同週齢のLETOラットに比し、SI活性は有意に亢進していた。この結果からSI活性の亢進はインスリン分泌の高度な低下によって引き起こされる可能性が示唆された。

次に糖尿病において糖の消化吸収と小腸形態との関連を明らかにするため、3種類の糖尿病モデル動物を用いて検討した。すなわちインスリン欠乏モデルのストレプトゾトシン誘発糖尿病 (STZ) ラットおよび2型糖尿病モデルのOLETFラット、Goto-Kakizaki 雄 (GK) ラットを用いて、小腸の形態を検討し、さらに組織化学的にSIの発現を検討した。各糖尿病モデルラットにおいて小腸絨毛が非糖尿病対照に比して過形成を示し、またSI発現の分布も広範囲であった。この結果から小腸の過形成にともないSIの発現表面積が増加することによって、糖尿病における糖の消化吸収が亢進し、食後過血糖が引き起こされる可能性が示唆された。

(2) 糖尿病性腎症は糖尿病合併症のひとつである。腎症になると腎は肥大化し、糸球体過剰濾過が生じる。またアルブミン尿、腎の組織変化も認められ、腎機能の低下を引き起こす。そこで糖の再吸収を抑制するという新しい考え方に基づいて新規に開発された糖再吸収阻害剤 T-1095 をインスリン欠乏モデルの STZ ラットに経口投与することによって、血糖におよぼす効果や腎機能および組織変化にもたらす影響を観察した。T-1095 投与 STZ ラットの血糖は非投与 STZ ラットに比し明らかに低下した。また T-1095 非投与 STZ ラットでみられた腎肥大、尿管の空胞化が T-1095 投与によって改善された。さらに尿アルブミン排泄量は T-1095 投与 STZ ラットで非投与 STZ ラットに比して有意な減少が認められた。この結果から新しい薬剤 T-1095 によって、STZ ラットにみられる高血糖はインスリンを使用しなくても明らかに改善され、それに伴い腎の機能異常および組織変化を抑制できることが示唆された。

糖尿病モデルラットを用いた本研究において、小腸ではインスリンの欠乏から糖消化酵素活性の亢進することを明らかにした。またインスリン欠乏糖尿病および2型糖尿病どちらにおいても、小腸絨毛が伸長化し糖の消化酵素の発現領域が拡大することを明らかにした。一方腎では新規血糖降下薬の投与が糖尿病で認められる腎障害を改善することを明らかにした。

これらの糖尿病モデルラットでの研究結果は、ヒトの糖尿病での糖の消化吸収および排泄に関する今後の研究が糖尿病の病態や治療法の開発に極めて重要であることを示している。

論文審査の結果の要旨

糖尿病は代表的な生活習慣病であり、遺伝素因と過食や運動不足などの環境因子の両方が複雑に関連して発症する。糖尿病はインスリン作用不足により発症し、末梢神経障害、網膜症やおよび腎症といった合併症が生じる。したがって糖尿病の病態の解明や新しい治療法の解明は極めて意義のあることである。申請者は今まであまり研究の行われていなかった食物の消化吸収を司る小腸に注目し、糖尿病における小腸の機能的、形態的研究を行った。ついで新しく開発された薬剤が糖尿病や腎に及ぼす影響について研究を行った。

本研究において申請者は、2型糖尿病モデルラット“Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) ラット”を用い、糖質の最終消化の役割を演じる二糖類水解酵素のひとつスクラーゼ・イソマルターゼの活性およびその発現と2型糖尿病の進行との関連について明らかにした。その結果、2型糖尿病の進行のうちインスリン抵抗性に加え、インスリン分泌が著しく減少する高週齢ラットでスクラーゼ・イソマルターゼ活性が亢進することを明らかにした。これは糖尿病の消化管における新しく見つかった事実であり、スクラーゼ・イソマルターゼ活性の亢進はインスリン分泌の高度な低下によって引き起こされる可能性を示唆したものである。この研究は *Biochim. Biophys. Acta.* 1426: 126-32 (1999) にすでに報告している。

さらに申請者は、糖尿病において糖の消化吸収と小腸形態との関連を明らかにするため、3種類の糖尿病モデル動物を用いて検討を行った。すなわちインスリン欠乏モデルのストレプトゾトシン誘発糖尿病 (STZ) ラットおよび2型糖尿病モデルの OLETF ラット、Goto-Kakizaki 雄 (GK) ラットを用いて、小腸の形態を検討し、さらに組織化学的にスクラーゼ・イソマルターゼの発現の検討を行った。どのタイプの糖尿病モデルにおいても小腸の過形成が認められ、また小腸全体でのスクラーゼ・イソマルターゼの活性が亢進することを明らかにした。この研究は各糖尿病のタイプにおける新しく見つかった小腸の形態学および機能的な現象である。この結果により、糖尿病にみられる食後過血糖に、小腸からの糖の消化亢進もひとつの要因であることを示唆し、また小腸は食後過血糖を含む糖代謝に大きな影響およびすことを示唆したものである。

また申請者は、STZ ラットに新規に開発された腎臓の糖再吸収阻害剤 T-1095 を投与する研究を行った。その結果、腎臓からの糖の再吸収を抑制することによりインスリンを使わなくても STZ ラットの血糖を改善することが可能であることを示した。またこの血糖改善により腎臓の機能的および組織学的変化が抑制されることを明らかにした。この研究は糖尿病の新しい治療に道を開く可能性があり、今後の発展が期待できる。この研究は *Metabolism* 49: 8, 990-995 (200) に掲載された。

申請者の研究は、今まで未解決の点が多かった糖尿病における小腸に関する病態の解明に貢献し、また申請者は T-1095 という腎における糖吸収阻害という新しい視点から開発された薬剤が糖尿病の治療や合併症の治療に役立つ可能性を示した。糖尿病モデルラットにおけるこれらの研究は、小腸および腎臓での糖尿病における病態メカニズムの解明によって、ヒトの糖尿病における病態の解明や新しい治療法の開発に貢献すると期待できる。本研究は、人間と環境の問題を総合的に考察するという人間・環境学専攻、自然・人間共生基礎論講座、環境適応論の目的に添ったものである。

よって本論文は博士 (人間・環境学) の学位論文として価値あるものと認める。また、平成 12 年 1 月 11 日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。