

氏名	中津留有子
(ふりがな)	(なかつる ゆうこ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第 号
学位審査年月日	平成31年1月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Taurine improves glucose tolerance in STZ-induced insulin-deficient diabetic mice  (STZ誘発性インスリン依存性糖尿病マウスの耐糖 能異常は、タウリン投与にて改善する)
論文審査委員	(主) 教授 朝日 通雄 教授 石坂 信和 教授 荒若 繁樹

### 学位論文内容の要旨

#### 《研究目的》

膵β細胞より分泌される内因性インスリンが枯渇した糖尿病患者ではインスリン注射療法が行われるが、血糖変動はしばしば大きく、その一因として膵α細胞から分泌され、血糖上昇作用を有するグルカゴンの過剰分泌が考えられる。

内因性インスリン分泌が枯渇した1型糖尿病において、アルギニン刺激に対するグルカゴン分泌量が血糖変動と正相関するという研究結果より、血糖変動を大きくする一因としてグルカゴンの過剰分泌の可能性が考えられている。また、インスリンのパラクライン効果を欠如させるためにインスリン受容体をノックダウンした膵α細胞では、タウリン添加により高血糖時にグルカゴン分泌が亢進することが報告され、タウリンがインスリン非存在下でのグルカゴン分泌刺激因子である可能性が考えられている。しかし、インスリン分泌が枯渇した糖尿病患者におけるタウリン投与の血糖変動に与える効果は明らかにされて

いない。本研究では、インスリン分泌が枯渇した1型糖尿病のモデルマウスにおいて、タウリン投与によるグルカゴン分泌や血糖変動に与える影響を明らかにすることを目的とした。

#### 《方法》

C57BL/6J マウスに Streptozotocin(STZ) 75 mg/kg を5日間投与し、インスリン分泌枯渇糖尿病マウス(STZ マウス)を作製した。STZ マウスをタウリン非投与群(STZ-Con)、0.5% タウリン投与群(STZ-0.5% Tau)、1%タウリン投与群(STZ-1% Tau)、2%タウリン投与群(STZ-2% Tau)の4群に分けて、4週間タウリンを投与した。タウリン投与後、血糖日内変動、耐糖能、膵組織インスリンおよびグルカゴン含有量、膵β細胞面積およびα細胞面積等を測定した。それぞれの評価項目についてタウリン非投与群とタウリン投与群(STZ-0.5% Tau、STZ-1% Tau、STZ-2% Tau)で比較検討した。

#### 《結果》

血糖日内変動の結果、平均血糖は STZ-Con 群に比べて STZ-1% Tau 群、STZ-2% Tau 群で低値であった。血糖変動指標である SD (standard deviation) や MAGE (mean amplitude of glycemc excursions) は、STZ-1% Tau 群のみが STZ-Con 群よりも有意に低値であった。経口ブドウ糖負荷試験においては、負荷後 60 分の血糖値と、負荷前から負荷後 120 分までの血糖曲線下面積が、STZ-0.5% Tau 群、STZ-1% Tau 群で STZ-Con 群よりも有意に低値であった。タウリン投与により、膵組織インスリン含有量およびグルカゴン含有量が増加し、さらに膵β細胞、α細胞の数、および染色面積が増大した。また、投与されたタウリンの濃度依存性に膵島の数が増加した。血糖変動は1%濃度のタウリン投与で最も改善が得られた。

#### 《考察および結論》

今回の研究で、インスリン分泌枯渇状態の STZ 糖尿病マウスへのタウリン投与により、

タウリンの濃度依存性に膵 $\beta$ 細胞、 $\alpha$ 細胞の細胞数の増加、耐糖能が改善し、血糖変動は1%濃度のタウリン投与で最も改善することが明らかになった。この結果より、タウリン投与が1型糖尿病の病態改善に有効である可能性が示唆された。

## 論文審査結果の要旨

内因性インスリン分泌が枯渇した 1 型糖尿病では、血糖変動が大きい。インスリンのパラクライン効果を欠如させた膵  $\alpha$  細胞へのタウリン添加により高グルコース時のグルカゴンの分泌が亢進したという既報より、タウリンがインスリン非存在下でのグルカゴン分泌刺激因子であることが考えられた。しかし、インスリン分泌が枯渇した糖尿病の生体に対するタウリン投与の影響はこれまで明らかにされていない。

本研究では、インスリン分泌が枯渇した 1 型糖尿病のモデルマウスにおいて、タウリンを投与することがグルカゴン分泌や血糖変動に与える影響を明らかにすることを目的とし、Streptozotocin(STZ)を用いてインスリン分泌が枯渇したモデルマウスを作成し、タウリンを投与した。

その結果、1) 血糖日内変動の、平均血糖は STZ-Con 群に比べて STZ-1% Tau 群、STZ-2% Tau 群で低値であった。血糖変動指標である SD (standard deviation) や MAGE (mean amplitude of glycaemic excursions) は、STZ-1% Tau 群のみが STZ-Con 群よりも有意に低値であった。2) 経口ブドウ糖負荷試験においては、負荷後 60 分の血糖値と、負荷前から負荷後 120 分までの血糖曲線下面積が、STZ-0.5% Tau 群、STZ-1% Tau 群で STZ-Con 群よりも有意に低値であった。3) 膵組織インスリン含有量およびグルカゴン含有量、膵  $\beta$  細胞も  $\alpha$  細胞面積も増大した。また、タウリン濃度依存性に膵島の数が増加した。

以上の結果から申請者は、インスリン分泌枯渇状態の STZ 糖尿病マウスにタウリンを投与すると、タウリンの濃度依存性に膵  $\beta$  細胞、 $\alpha$  細胞が増加、耐糖能が改善し、血糖変動は 1%濃度のタウリン投与で最も改善することを明らかにした。これらの結果は、タウリン投与が 1 型糖尿病患者の病態改善に有効である可能性を示唆しており、今後の臨床に有益な情報を提供したものと考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。