

論文審査の要旨

報告番号	総研第 432 号	学位申請者	Pulong Wijang Pralampita
審査委員	主査	西尾 善彦	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	嶽崎 俊郎	副査 古川 龍彦
	副査	橋口 照人	副査 浅川 明弘

Deteriorated glucose metabolism with a high-protein, low-carbohydrate diet in *db* mice, an animal model of type 2 diabetes, may be due to insufficient insulin secretion

(高たんぱく低炭水化物食での悪化する糖代謝は、不十分なインスリン分泌によるかもしれない：2型糖尿病モデル *db* マウスでの検討)

糖尿病の有病率は、欧米や日本だけでなく、インドネシアなどの東南アジア地域においてもこの30年間で、4~6倍増加している。増加の理由として、遺伝的要因よりも、食生活や運動習慣に関わる環境要因が挙げられる。西欧型への食事の変化は、炭水化物摂取減少、脂質摂取増加は知られているが、たんぱく質摂取増加も伴っている。学位申請者らは、食事の変化、特にたんぱく質摂取量の影響に着目し、糖尿病モデルマウス (*db* マウス：レプチン受容体欠損) を利用して解析した。申請者の研究室では、10週間のある程度長い飼育期間において、高たんぱく低炭水化物食が、腎症発症に悪影響を与えるのみならず、膵臓β細胞の比率や血中 HbA1c 値に対しても悪影響を与えることを報告している。今回、成長障害や腎症発症のほぼ認められない若年のマウスを用いて、実験①では、摂取エネルギーを同一にした条件で、摂取たんぱく質の糖代謝 (血糖、インスリン、尿糖、尿中 C-ペプチド) への影響を評価した。このとき、メタボリックケージを用いて、尿を採取した。実験②では、1回摂取の影響評価を目的として、エネルギーは同一で、餌の3大栄養素組成を反映した混合液負荷試験を実施した。餌や混合液の3大栄養素組成は、高たんぱく条件 (H食) と低たんぱく条件 (L食) において、たんぱく質：24%、12%；炭水化物：59%、71%；脂質：17%、17%とした。

その結果、以下の知見が明らかにされた。

- 1) H食 *db* マウスは、L食 *db* マウスに比べて、飲水量、尿量、尿糖量、尿アルブミン量が有意に多かったが、尿 C-ペプチド量は、有意な差を認めなかった。
- 2) コントロールマウスでは、たんぱく含量の異なる餌において、飲水量、尿量、尿糖量に差を認めなかったが、尿アルブミン量と C-ペプチド量は、H食マウスがL食マウスに比べて、有意に高い値を示した。
- 3) 腎臓に関しては、H食 *db* マウスがL食 *db* マウスに比べて、重量が有意に高い値を示したが、クレアチニンクリアランスについては、有意差を認めなかった。
- 4) 混合液負荷試験では、炭水化物として、マルトースを利用したときには、投与後30分の時点で、L食条件 *db* マウスが、H食条件 *db* マウスに比べて、血糖値が高かったが、炭水化物としてデンプンを利用したときには、投与後120分の時点で、H食条件 *db* マウスが、L食条件 *db* マウスに比べて、血糖値が高かった。このとき、血中インスリンレベルに有意な差を認めなかった (繰り返しのある2元配置分散分析)。

本論文では、高たんぱく食条件が、糖尿病病態の腎症への悪影響のみならず、糖代謝にとっても悪影響を与えることを明らかにした。特にレプチン受容体欠損マウスでは、インスリン分泌の代償機構が不十分であり、血糖上昇が生じるのではと考察している。特殊な動物モデルでの結果ではあるが、ヒトの食事条件を考慮して摂取条件を決定していることや尿採取や経口負荷試験を実施し、詳細な解析が行われており、ヒトの食事指導や糖尿病発症の食事要因の寄与を考慮するうえで、大変意義深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。