

糖尿ラットの小腸機能に及ぼす4価バナジウムの効果

中坊幸弘¹⁾・萩平博¹⁾・桜井弘²⁾

(¹⁾徳島医学部栄養学科*, (²⁾徳島大学薬学部**)

Effect of Vanadyl Administration on Intestinal Function in Streptozotocin-Diabetic Rats

Yukihiro NAKABOU¹⁾, Hiroshi HAGIHIRA¹⁾ and Hiroshi SAKURAI²⁾

¹⁾Department of Nutrition, School of Medicine, University of Tokushima and

²⁾Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokushima

Plasma glucose level of Streptozotocin-induced diabetic rats decreased to normal range by intraperitoneal injection of vanadyl sulfate hexahydrate (50 mg/kg BW/day) for 4 successive days, and thereafter plasma glucose level maintained within normal range by vanadyl treatment for every 2 or 3 days. Plasma insulin level of diabetic rats was about one third of that of controls and the level did not return to normal by vanadyl treatment. Enhanced jejunal transport of D-galactose and L-valine, and sucrase activity in diabetic rats were also maintained within normal range by the treatment for 2 weeks.

These results indicate that the treatment of diabetic rats with vanadyl sulfate results in the maintenance of almost normal intestinal function.

バナジウム含量の少ない飼料で飼育したトリでは羽の成長が抑制され、ラットでは不妊あるいは胎仔死亡などの起こることが報告されており、トリやラットではバナジウムが必須微量元素となっている^{1, 2)}。ヒトの欠乏症に関する報告は未だないが、ヒトでも必須であろうと考えられている。

5価バナジウムはNa⁺, K⁺-ATPase に対し強力な阻害作用を示すことが見いだされ³⁾、バナジウムの生物学的役割に関する研究が幅広く行われるようになった。1985年、5価バナジウムを飲料水に混ぜて飲ませた糖尿病ラットの血糖値が低下し、尿糖も消失することが報告された⁴⁾。

ところで、5価バナジウムは4価バナジウムに比べて毒性が6~10倍強いことが知られている。また、

*所在地：徳島市蔵本町3-18-12 (〒770)

**所在地：徳島市庄町1-78-1 (〒770)

桜井ら⁵⁾により、生体内バナジウムのほとんどが4価であり、5価に比べ下痢なども生じないことが明らかにされている。

そこで、私共は硫酸バナジウム、則ち4価のバナジウムを用いて、糖尿ラットで観察される小腸粘膜酵素活性の増大⁶⁾や腸管吸収の亢進⁷⁾が4価バナジウムの投与によって改善されるかどうかを検討した。

実験方法

1) 糖尿ラット作成と飼育

初体重 250 g 前後の SD 系雄ラットに、ストレプトゾトシン (60mg/kg BW) を腹腔内投与して糖尿ラットを作成した。1週間後、尿糖、血糖値から判断して確実に糖尿病となっている動物を次の2群に分けて2週間飼育した。

自由摂食させたバナジウム非投与群 (DM-A) と投与群 (DM-V)、自由摂食させた正常群。餌は半合成食を投与した⁶⁾。

バナジウムは硫酸バナジウム 6 水和物を生理食塩水に溶かし、50mg/kg BW/day (V = 9.3mg/kg BW/day) を腹腔内に投与した。

2) 吸収実験と酵素活性測定

動物は採血後、屠殺して全小腸を摘出した。使用した腸管の部位は、全小腸を8等分した幽門側から1, 4, 7をそれぞれ十二指腸、空腸、回腸として酵素活性測定用に、吸収実験には2と3番目の空腸部分を用いた。

腸管吸収は反転小腸法で行った⁸⁾。反転小腸の内外液ともに5 mM 濃度とした、D-Galactose あるいは L-Valine 溶液で30分間インキュベーションした。結果は漿膜側への真の吸収量として求めた。

酵素活性測定は小腸各分画から剥ぎ取った粘膜を用いて行った。

3) 分析

血糖値は酵素法で、Sucrase 活性は Lloyd らの方法で測定した⁹⁾。蛋白質は Lowry らの方法で定量した¹⁰⁾。

結果と考察

バナジウム投与糖尿ラットの血糖値は、投与前 485mg/dl であったのが、バナジウム投与により血糖値は低下し4日目で正常値となった。飼育期間中は血糖値をモニターしながら、2ないし3日置きに1回注射することにより正常範囲内を維持した。屠殺時の DM-A 群の血糖値は明らかに高値であったが、DM-V 群の血糖値は正常値近くとなっていた (Table 1)。

糖尿群のインスリン濃度は何れも正常ラットより低値で、正常の約 1/3 になっていた。即ち、DM-V 群ラットはストレプトゾトシン投与で糖尿病となりインスリンレベルが正常より低下していたにもかかわらず、血糖値は上昇せず正常域にあった。

DM-V 群の最終体重や体重増加は正常群には及ばなかったものの、DM-A よりは減少が抑制されていた。高血糖で出現する尿糖排泄が DM-V 群では抑制された結果と考えられる。

Table 1. Body weight and plasma glucose and insulin levels in the different groups of rats

	n	Body Weight		Plasma Glucose	Insulin
		Final (g)	Gain (g/3w)	(mg/dl)	(μ U/ml)
Normal	6	362 \pm 39	94 \pm 34	198 \pm 11	32 \pm 5
DM-A	6	213 \pm 15*	-32 \pm 44*	594 \pm 160*	8 \pm 2*
DM-V	7	250 \pm 35*	3 \pm 32*	228 \pm 47	13 \pm 2*

Values are means \pm S.D. *DM groups significantly different from normal ($p < 0.05$).

Table 2. Food intake and weight of small intestine in the different groups of rats

	Food Intake		Small Intestine		
	(g/day)	(g/100g BW/day)	(g)	(g/100g BW)	(mg/cm)
Normal	24.0 \pm 3.6 ^a	7.1 \pm 0.8 ^a	6.9 \pm 0.9 ^a	1.9 \pm 0.2 ^a	69 \pm 4 ^a
DM-A	38.9 \pm 3.6 ^b	17.8 \pm 0.9 ^b	10.9 \pm 1.5 ^b	5.0 \pm 0.5 ^b	95 \pm 13 ^b
DM-V	13.8 \pm 2.6 ^c	6.3 \pm 1.2 ^a	7.3 \pm 1.2 ^a	2.9 \pm 0.3 ^a	70 \pm 8 ^a

Values are means \pm S.D. means with a different superscript letter are significantly different ($p < 0.05$ by Duncan's test)

Table 3. Intestinal sucrase activity in the different groups of rats

	n	Duodenum	Jejunum	Ileum
Normal	6	35 \pm 5 ^a	54 \pm 9 ^a	10 \pm 2 ^a
DM-A	6	68 \pm 18 ^b	102 \pm 22 ^b	68 \pm 9 ^b
DM-A	7	34 \pm 5 ^a	61 \pm 8 ^a	18 \pm 4 ^a

Values are means \pm S.D. means with a different superscript letter are significantly different ($p < 0.05$ by Duncan's test).

Enzyme activity are expressed as nmole substrate hydrolyzed/min/mg protein

Table 2 には摂食量と小腸重量を示した。体重 100 g 当たりの摂食量は DM-A 群では 17.8 g と正常の 2.5 倍も摂取したが、DM-V 群では 6.3 g と正常近くになっていた。しかし、個体当りの摂食量には差が見られた。糖尿ラットの小腸重量は、過食によって肥大し、糖尿ラットであっても摂食制限により肥大は防げることを私共は既に報告¹¹⁾しており、本実験結果も、DM-A 群ラットのの小腸重量は正常群の 1.6 倍、体重当りでは 2.6 倍にもなっていた。これに対して、バナジウム投与糖尿ラットのの小腸重量は DM-A 群程重くなく、肥大は抑制されており、以前の報告を裏づけるものであった。

Table 3 には、各群ラットの十二指腸、空腸、回腸粘膜の sucrase 活性を示した。正常群に比べて、DM-A 群はどの部位でも有意に高値となっていた。しかし、バナジウム投与した DM-V 群ラットでは酵素活性の上昇が認められなかった。糖尿病時の小腸粘膜二糖類分解酵素活性上昇はインスリンの直接作用によるものか、間接作用（高血糖値）によるものなのか未だ明確な結論が得られていない。本実験で用いたバナジウム投与糖尿ラットのの結果はその点でも興味があるものである。だが、バナジウムの作用

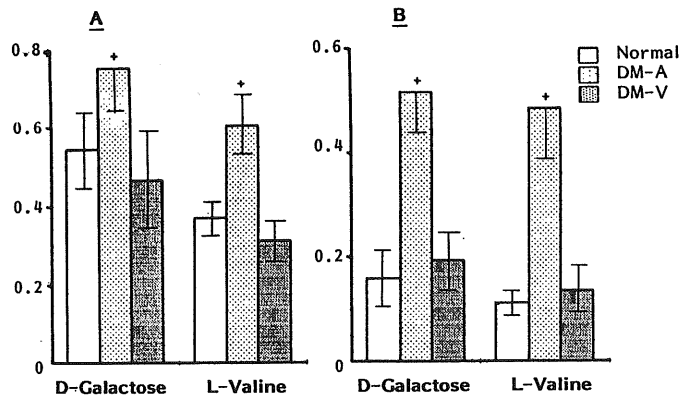


Fig. 1. Effect of Vanadyl treatment on intestinal absorption in diabetic rats. Results are means \pm S.D. and are expressed as μ mole/100 mg wwt/30 min (A) and μ mole/cm/30 min (B).
* $p < 0.05$.

点が明らかでない現時点では、本結果の解釈には慎重を要すると思われる。

D-Galactose と L-Valine の吸収結果は酵素活性同様、DM-A 群では吸収亢進が見られた (Fig. 1) しかし、ここでもバナジウム投与群 (DM-V 群) では吸収の亢進が観察されなかった。

以上の結果から、糖尿ラットに見られる高血糖、体重減少、摂食量の増加、小腸肥大、小腸粘膜二糖類分解酵素活性の上昇、腸管吸収の亢進などが4価バナジウムの投与により改善されることが明らかとなった。このようなバナジウムが示すインスリン様作用のメカニズムは、小腸について未だ充分には知られておらず、今後検討して行きたいと考えている。

文 献

1. HOPKINS, L. L. Jr. and H. E. MOHR (1971) Fed. Proc. 30 : 462
2. SCHWARZ, K and D. B. MILNE (1971) Science 174 : 426
3. CANTLEY, L. C., L. JOSEPHSON, R. WARNER, M. YANAGISAWA, C. LECHENE and G. GUIDOTTI (1977) J. Biol. Chem. 252 : 7421
4. HEYLIGER, C. E., A. TAHILIANI and J. H. MCNEILE (1985) Science 227 : 1474
5. 土屋浩一郎, 桜井弘, 西田幹夫, 高田実弥, 小山陸夫 (1990) 微量栄養素研究 7 :
6. NAKABOU, Y., K. IKEUCHI, H. MINAMI and H. HAGIHARA (1985) Experientia 41 : 482
7. NAKABOU, Y., Y. ISHIKAWA, M. MISAKE and H. HAGIHARA (1980) Metabolism 29 : 181
8. WILSON, T. H. and G. WISEMAN (1954) J. Physiol. 123 : 116
9. LLOYD, J. B and W. J. WHELAN (1969) Anal. Biochem 30 : 467
10. LOWRY, O. H., N. J. ROSENBOUGH, A. L. FARR and R. J. RANDALL (1951) J. Biol. Chem. 193 : 265
11. NAKABOU, Y., C. OKITA, Y. TAKANO and H. HAGIHARA (1974) J. Nutr. Sci. Vitaminol 20 : 227