

## 〔特別掲載〕

(東女医大誌 第30巻 第12号)  
(頁2911—2920昭和35年12月)健常及び糖尿病ラットについての  
ブドウ糖, ソルビット, パルミチ  
ン酸の代謝に関する研究

東京女子医科大学内科学教室 (主任 中山光重教授)

福 島 雅 子  
フク シマ マサ コ

(受付 昭和35年10月31日)

## 緒 言

糖尿病動物においては単に糖質代謝のみならず、脂質代謝、蛋白質代謝、無機質代謝など多くの代謝活動に変調のあることは既に広く認められているところである。しかもこれらの種々の代謝反応は、生体内にあつてはそれぞれ、全く独立に営まれるものではなく、相互に複雑に影響しあつていることもまた多くの研究によつて明らかにされつゝある。

最近 Weinhouse<sup>1)</sup>らは健常ラットに経口投与されたブドウ糖及び中性脂肪の代謝を放射性炭素 [ $^{14}\text{C}$ ] を用いて調べ、健常ラットにおいては同時に投与された栄養物中では、ブドウ糖が中性脂肪に優先して酸化されることを知つた。

糖尿病の諸症候は膵ホルモンであるインシュリンの絶対的ないし相対的不足によつて惹き起こされるものと解せられているが、ブドウ糖の代謝がインシュリンによつて大きく影響を受けるのに対し、果糖の代謝はインシュリンによつてもさして変化のないことが知られている。一方糖アルコールであるソルビットは植物界に大量に存在し、比較的廉価に入手し得るものであるが、このものは動物体内において果糖に変化して代謝され得る。この理由で糖尿病患者に対しブドウ糖に代る糖質栄養としてソルビットの利用は充分考慮されるところである。

著者は放射性炭素 [ $^{14}\text{C}$ ] を含むブドウ糖、パルミチン酸、ソルビットを健常及びアロキサン糖尿病ラットに投与し、その代謝を調べると共にこれらの相互関係に対しても検討を行つたので報告する。

## 実 験 方 法

## 1) 実験動物

Wistar-King A 系の雄性ラットを20~25°Cの動物室内で、水及びオリエンタル固形飼料を自由に与えて飼育した。体重150~250gに達したものを選び実験前24時間絶食とし水のみ与えた後実験に供した。

糖尿病を生ぜしめる目的にはアロキサンの皮下注射によつた。市販最純アロキサンを更に酢酸より再結晶して精製し体重kg当り150~180mgを6%水溶液として投与した<sup>2)</sup>。飼育は健常動物と同様に行なつた。尾静脈血を用いてSomogyi-Nelson法により血糖を測定し空腹時血糖値が200mg/dl以上のものを選んで対照同様24時間絶食の後実験に供した。

## 2) 放射性炭素化合物

放射性炭素化合物はすべて日本放射性同位元素協会をへて、The Radiochemical Centre (Amersham, England) より入手した。

D ブドウ糖- $^{14}\text{C}$  (U) (以下 G- $^{14}\text{C}$  と略す)

5 Mブドウ糖溶液を用いて溶解し5  $\mu\text{C}/\text{ml}$  とした。放射性炭素1  $\mu\text{C}$  はブドウ糖炭素の6 m atom に相当する。

D ソルビット- $^{14}\text{C}$  (U) (以下 S- $^{14}\text{C}$  と略す)

5 Mソルビット溶液を用い溶解し5  $\mu\text{C}/\text{ml}$  とした。放射性炭素1  $\mu\text{C}$  はブドウ糖炭素の6 m atom に相当する。

パルミチン酸-1- $^{14}\text{C}$  (以下 P- $^{14}\text{C}$  と略す)

溶媒(ベンゼン)を減圧下に蒸発させ、残渣を局方オリーブ油で溶解し5  $\mu\text{C}/\text{ml}$  とした。放射性炭素1  $\mu\text{C}$  は

**Masako FUKUSHIMA** (Nakayama Clinic, Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College): Studies on the glucose, sorbitol and palmitic acid metabolism in intact and alloxan diabetic rats.

脂質炭素の10.8m atom に相当する。

注射の目的にはS-<sup>14</sup>Cを5%ソルビット溶液を用いて2.5 $\mu$ c/mlとなるように溶解した。

### 3) 試料投与方法

24時間絶食させたラットに、上記放射性炭素化合物を1ml、ラット用金属性経口ゾンデを用い、ツベルグリン注射筒によつて胃内へ投与した。次いで単独投与の場合は蒸留水を、又組合わせ投与の場合は非放射性試料(濃度は放射性試料と同様)のそれぞれ1mlを同じ注射筒によつて投与した。

注射の際は試料2mlを2カ所に分けて筋肉内注射した。

### 4) 呼気CO<sub>2</sub>の収集と測定

#### 試薬

- a) 1N NaOH
- b) 1N BaCl<sub>2</sub>
- c) 50%アルコール

試薬の調製及び実験に用いる蒸留水はすべて煮沸してCO<sub>2</sub>を除いた。

#### 方法

放射性試料を与えたラットを中皿の径15cmの二口を有するデシケータ中にいれ、上口から水流ポンプで排気し側口から常に新鮮な空気が流入するようにした。流入する空気は1N NaOH 30ccを入れた径3cmの試験管4本からなる洗気装置によつてCO<sub>2</sub>を除いた。デシケータから導出された呼気は同様の試験管6本からなる洗気装置によつて含有するCO<sub>2</sub>を捕集する。捕集液は1時間毎に新しい液と換え、6本を合せ蒸留水を加えて全量200mlにした。12時間分の呼気を一度に捕集する場合は捕集液は12本使用し合せて蒸留水を加え500mlにした。

デシケータの中皿上に銅網を重ね、尿は底部に貯留させた。

1N BaCl<sub>2</sub> 2mlを入れた遠心管に捕集液2mlを加え静かに混和し15分間放置する。2000rpm 5分間の遠心沈澱によりBaCO<sub>3</sub>の沈澱を集め上清を除去する。4mlの50%アルコールを加え沈澱を洗滌し、再び遠心分離する。沈澱は少量の無水アルコールを用いて懸濁し、ステンレス製測定用小試料皿上に均等に塗布し、赤外灯下に乾燥する。乾燥量を秤量の後、端窓型ガイガーミューラー計数器(神戸工業製)により放射能を測定した。測定結果は自己吸収を補正し無限小の薄さに換算した。ラットの1時間に呼出するCO<sub>2</sub>量は約15~20mMであり1N NaOH 30~40mlに相当する。予備実験の結果、1N NaOH 30mlを入れた洗気装置によつて1時間の呼気中CO<sub>2</sub>は第一管に68%、第二管に27%、第三管に5%捕集され第5、6管には検出されなかつた。

### 5) 肝糖原定量<sup>3)</sup>

#### 試薬

- a) 30%KOH
- b) 無水アルコール
- c) 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>
- d) 1N NaOH

#### 方法

呼気捕集を終ったラットからエーテル吸入麻醉下に肝を剔出し直ちに生理的食塩水で洗い秤量の後10mlの30% KOH 中に入れ細切し煮沸水浴中で加熱し溶解させる。無水アルコール18mlを添加し低温に放置して糖原を沈澱させる。この沈澱物を蒸留水に溶解し再びアルコールによる沈澱を繰返して精製する。糖原溶液の一部はそのまゝ測定用試料皿に移し乾燥後秤量して放射能の測定に供した。他の一部は同量の2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を加え煮沸水浴中で2時間加水分解の後、1N NaOHで中和しブドウ糖測定に用いた。

### 6) ブドウ糖測定法

血糖および糖原の加水分解物の定量はSomogyi-Nelsonの比色定量法<sup>4)</sup>によつた。

### 7) その他

血液および尿中放射能の測定はそのまゝ試料皿に塗布し、乾燥後測定した。

消化管内に残留する放射性物質は肝剔出後胃腸を取り出しその内容を生理的食塩水にとかし、その液を直接試料皿へとり乾燥後測定した。

投与試料の放射能は稀釈した試料を直接試料皿に移し乾燥後測定した。

放射能の測定値はすべて自己吸収を補正し無限小の薄さに換算した。

尿糖の検出はテストテープによつた。

## 実験結果

### 1) ブドウ糖単独投与(第1, 2表, 第1図)

a) 健常ラット: 経口投与されたG-<sup>14</sup>Cは速かに酸化され第1図の如く投与後1時間目で既に呼気中に、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>が認められる。その量は次第に増加し3~5時間で最大となり以後は漸減する。表のごとく投与後6時間以内に投与<sup>14</sup>Cの74.0%から57.5%、7~10時間内に14%、以後22時間迄に7%が呼気中にCO<sub>2</sub>として排泄された。投与後6時間で屠殺したラットの結果は、消化管内容の未吸収<sup>14</sup>Cは投与量の1.4%で、肝糖原中に8.6%、血液中には0.28%/ml、尿中には1.2%みとめた。

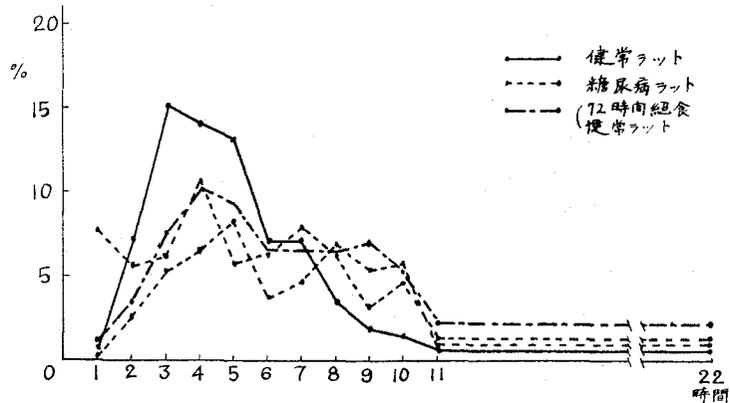
b) 糖尿病ラット: 糖尿病ラットにおいても投与されたG-<sup>14</sup>Cはかなりよく酸化され呼気<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>として排泄された。しかし健常ラットが投与後比較的初期に盛んに酸化を行つたのに比し、その酸化状態は緩慢であり低値である。しかし<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>の呼出を長く続けた。すなわち6時間迄の2例の<sup>14</sup>Cの排泄量は42.6%、20.4%で健常ラット2例の平均値65.3%に比し低いのが以後7~10時間迄22.2%、11~22時間14.5%でかなりの<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>を呼出

第1表  $^{14}\text{C}$  投与量に対する22時間後の回収 $^{14}\text{C}$  百分率

試料	動物	呼気 $^{14}\text{C}$ %				腸内容 %	尿 %	肝 %	血液 %/ml
		時間 1~6	7~10	11~22	計				
G- $^{14}\text{C}$	健常ラット	57.5	14.0	7.0	78.0	0.8	2.0	0.01	0.2
	糖尿病ラット	42.6	22.2	14.5	79.3				
	72時間絶食健常ラット	38.5	19.7	28.8	87.0				
	飽食糖尿病ラット	25.6	22.2	13.8	61.6				
P- $^{14}\text{C}$	健常ラット	26.8	32.7	26.7	86.2		0.9	0	
	糖尿病ラット	26.2	25.8	21.5	73.5				
G- $^{14}\text{C}$ +P	糖尿病ラット	43.8	18.2	36.0	98.0		7.8		
P- $^{14}\text{C}$ +G	健常ラット	11.5	23.9	36.6	72.0	2.0	0.5	0.03	
	糖尿病ラット	26.5	36.0	30.5	93.0				
		25.3	23.7	39.0	88.0				
S- $^{14}\text{C}$	健常ラット	3.0	8.7	56.3	68.0	12.7	7.4	0.1	0.1
	糖尿病ラット	5.3	8.7	26.6	40.6				
	72時間絶食健常ラット	5.1	6.4	39.7	51.2				
S- $^{14}\text{C}$ 筋注	健常ラット	44.6	17.0	2.7	64.3		16.4	0.05	0.5
	糖尿病ラット	15.1	2.9	2.4	20.4				
G- $^{14}\text{C}$ +S	健常ラット	17.8	33.6	33.4	67.0	3.0	1.1	5.0	
	糖尿病ラット	25.6	24.6	43.8	94.0				
S- $^{14}\text{C}$ +G	糖尿病ラット	2.5	4.6	35.1	42.2	1.3	12.4	0.3	0.2
S- $^{14}\text{C}$ +P	健常ラット	3.8	8.1	1.1	13.0		2.3	0.15	
P- $^{14}\text{C}$ +S	健常ラット	4.0	1.5	27.5	33.0	2.9	0.1	0.15	5.3
	糖尿病ラット	4.3	5.1	40.6	50.0				

第2表  $^{14}\text{C}$  投与量に対する6時間後の回収 $^{14}\text{C}$  百分率

試料	動物	呼気 % 1~6時間	腸内容 %	尿 %	肝 %	血液 %/ml
G- $^{14}\text{C}$	健常ラット	74.0	1.4	1.2	8.6	0.3
	糖尿病ラット	20.4	5.8	0	0.01	1.1
P- $^{14}\text{C}$	健常ラット	53.5	5.0	0.6	0.1	0.2
S- $^{14}\text{C}$	健常ラット	8.3	34.0	1.1	0.1	0.2
		8.2	60.1	1.4	0.01	0.3
		1.6	60.1	1.6	0.1	0.1
G- $^{14}\text{C}$ +S	健常ラット	48.0	16.8	1.3	3.8	2.0
P- $^{14}\text{C}$ +S	健常ラット	2.2	97.0	0.03	0.01	



第1図 G- $^{14}\text{C}$  単独経口投与時の呼気中  $^{14}\text{CO}_2$  ( $^{14}\text{C}$  百分率)

する。呼出 $^{14}\text{C}$ 総量は79.3%で健常ラットの78.0%と大差なく、尿排泄も $^{14}\text{C}$ 投与量の2.0%に過ぎなかつた。6時間で屠殺したラットでは肝糖原中には痕跡的にしか $^{14}\text{C}$ を認めず糖原総量もきわめて少なかつた。 $^{14}\text{C}$ は尿中には排泄がなかつたが血中濃度は1.1%/mlで高値であり、消化管内残留量も5.8%で健常ラットよりやや多かつた。

c) 72時間絶食ラット：健常ラットを72時間絶食にした後、実験に供した結果はアロキサン糖尿病ラットに類似し、呼気中 $^{14}\text{CO}_2$ の排泄は遅延して長時間続いた。すなわち1~6, 7~10, 11~22時間にそれぞれ38.5%, 19.7%, 28.8%の $^{14}\text{C}$ を呼出した。

d) 飽食糖尿病ラット：逆に実験前の24時間絶食を行なわず、実験直前迄飼料を自由にとらせた糖尿病ラットでは $^{14}\text{C}$ の呼出はさらに遅延し1~6, 7~10, 11~22時間にそれぞれ25.6%, 22.2%, 13.8%が回収された。この例では尿中排泄量が20.6%で他例に比し著しく大きいことが注目される。

## 2) パルミチン酸単独投与 (第1, 2表, 第2図)

呼気中 $^{14}\text{CO}_2$ は第2図の如く健常およびアロキサン糖尿病ラット共に大差なくいずれも5~6時間を最高として漸増する。以後比較的長く排泄が続き、11~22時間にもかなりの $^{14}\text{CO}_2$ が回収された。健常ラットでは、1~6, 7~10, 11~22時間にそれぞれ投与 $^{14}\text{C}$ の26.8%, 32.7%, 26.7%が呼気中に $^{14}\text{CO}_2$ として現われ、健常ラットのブドウ糖投与時に比べればかなり酸化の遅れることが示された。6時間で屠殺したラットの胃腸内容からは5.0%の $^{14}\text{C}$ が回収され吸収も遅れている傾向がうかがわれる。

## 3) ブドウ糖とパルミチン酸の同時投与 (第1, 2表, 第3, 4, 5図)

Weinhouseらは健常ラットではブドウ糖と脂肪を同時に経口投与した時ブドウ糖は単独投与時と同様、優先的に酸化され、脂肪の酸化は遅延すると述べている。糖尿病ラットに、 $\text{G-}^{14}\text{C}$ と同時に非放射性パルミチン酸を投与した結果は第3図のごとく $\text{G-}^{14}\text{C}$ 単独投与とほとんど同様の経過を辿って $^{14}\text{C}$ は呼気中に排泄された。

$\text{P-}^{14}\text{C}$ と非放射性ブドウ糖を同時に経口投与した場合、第4図の如く健常ラットでは文献記載に略一致してパルミチン酸の酸化は遅延し、投与後6時間迄の呼気中 $^{14}\text{CO}_2$ はきわめて少く以後漸増して8~10時間で最高に達した。1~6, 7~10, 11~22時間の $^{14}\text{C}$ の呼出量は投与 $^{14}\text{C}$ に対し夫々11.5%, 23.9%, 36.6%であつた。これに対し糖尿病ラットではこの投与ブドウ糖の共存によるパルミチン酸酸化の遅延は殆んど認められず、単独投与の場合と同様の酸化を示した。2例の平均値を示すと1~6, 7~10, 11~22時間にそれぞれ25.9%, 29.9%, 34.8%である。

Weinhouse はブドウ糖の存在は脂肪の消化管からの吸収をも遅らせるが、また吸収による影響を除外してもなお脂肪の酸化を抑制するという実験を発表している。そこで $\text{P-}^{14}\text{C}$ のみを経口投与し、この酸化が既に行われ呼気中に $^{14}\text{CO}_2$ が盛んに排泄されている3時間目に、5%ブドウ糖100mgを筋肉内注射によつて投与し、この影響を検討した。第5図の如く、この場合にも糖尿病ラットでは単独投与の際と大差なく $^{14}\text{CO}_2$ の呼出が続いているのに対し健常ラットでは注射直後から $\text{P-}^{14}\text{C}$ の酸化が抑制されて2時間にわたつて $^{14}\text{CO}_2$ 呼出量が減少する様子が観察できた。

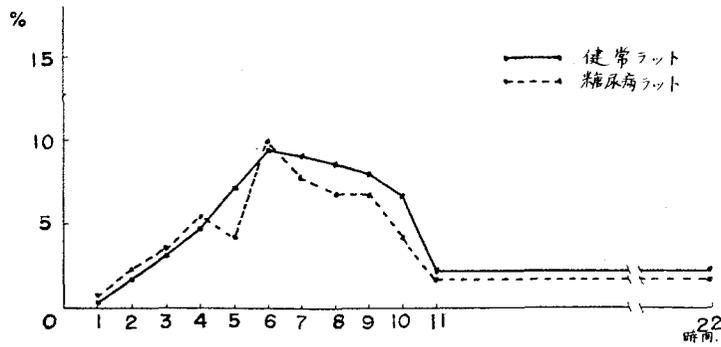
## 4) ソルビットの単独投与 (第1, 2表, 第6, 7図)

a) 健常ラット： $\text{S-}^{14}\text{C}$ を経口投与すると呼気中に $^{14}\text{CO}_2$ を検出し得るが第6図の如くその値は極めて低い。1~6, 7~11時間の $^{14}\text{C}$ 呼出量はそれぞれ3.0%及び8.7%に過ぎない。しかし11~12時間には投与 $^{14}\text{C}$ の56.3%が呼出された。尿への排泄は比較的多く22時間尿で7.4%の $^{14}\text{C}$ が回収された。このように $\text{S-}^{14}\text{C}$ の呼気 $^{14}\text{CO}_2$ への変化は極めて遅いが、6時間で屠殺した結果、第2表に示すごとく消化管内から、34.0, 60.1%の $^{14}\text{C}$ が回収され、その吸収が遅いことが示された。そこで $\text{S-}^{14}\text{C}$ を筋肉内注射によつて投与したが、この場合第7図のごとく $^{14}\text{C}$ の呼出は注射後直ちに始まり、2~3時間で最高に達した。第1表のごとく1~6時間で44.6%の $^{14}\text{C}$ が $^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に排泄され、以後7~10時間、11~22時間に17.0%, 2.7%が回収された。尿への排泄は16.4%に及んでいた。肝糖原からの回収は投与後6時間、22時間共に余り大きくない。

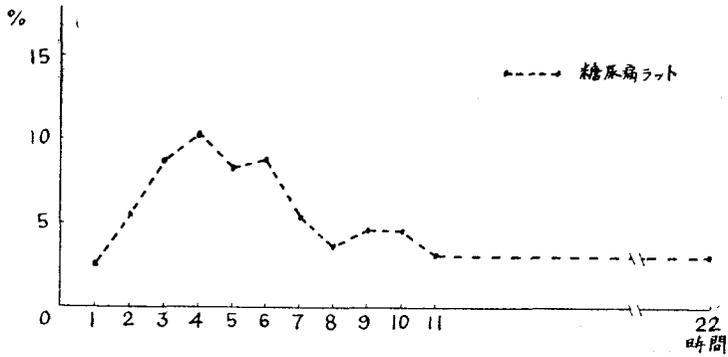
b) 糖尿病ラット：経口投与された $\text{S-}^{14}\text{C}$ の呼気 $\text{CO}_2$ への転換は遅く1~6時間、7~10, 11~22時間でそれぞれ5.3%, 8.7%, 26.6%で健常ラットに比し11時間以後の呼出量がやや少なく尿中排泄量は3.8%でやや少ないが全体として72時間絶食の健常ラットとほとんど同様の $^{14}\text{C}$ 排泄経過を示した。6時間で屠殺した例は、それ迄の呼出量が1.6%とかなり低い値であり、胃腸内に60.1%も残留して健常ラットと同じく吸収の悪いことが示された。 $\text{S-}^{14}\text{C}$ を筋肉内注射で投与した例は、やはり経口投与ラットよりは呼出 $^{14}\text{C}$ 量が多く1~6, 7~10, 11~22時間迄にそれぞれ15.1%, 2.9%, 2.4%が検出された。しかし健常ラットに比べるとかなり低値で、尿中から61.0%もの $^{14}\text{C}$ が回収された。

c) 72時間絶食ラット：健常ラットを72時間絶食の後 $\text{S-}^{14}\text{C}$ を経口投与した例では第6図および第1表のごとく呼出 $^{14}\text{C}$ は1~6時間5.1%, 7~10時間6.4%, 11~22時間39.7%で健常ラットと大差ないが11時間以後の呼出量が少く従つて呼出総量が低くなつてゐる。尿中排泄量も3.6%で少ない。

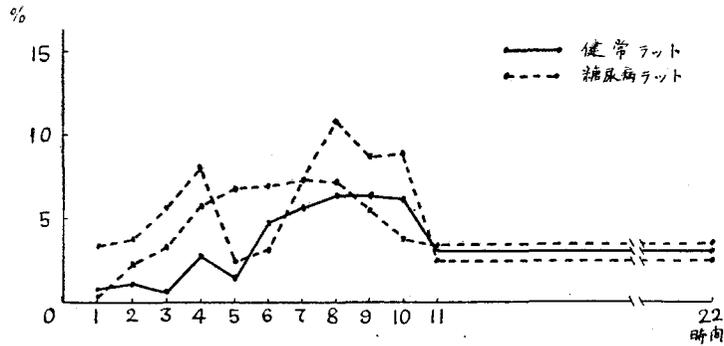
## 5) ソルビットとブドウ糖の同時投与 (第1, 2表,



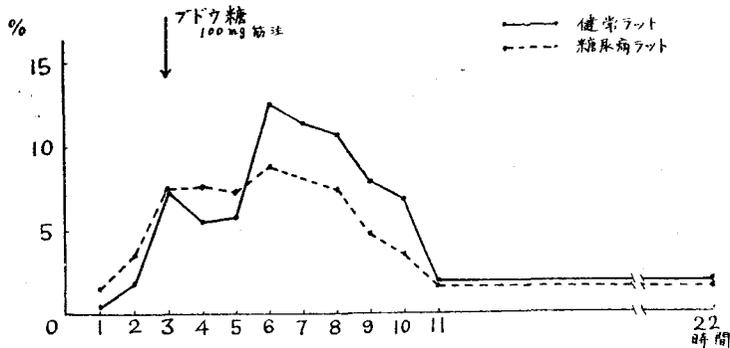
第2図 P- $^{14}\text{C}$  単独経口投与時の呼気中  $^{14}\text{CO}_2$  ( $^{14}\text{C}$  百分率)



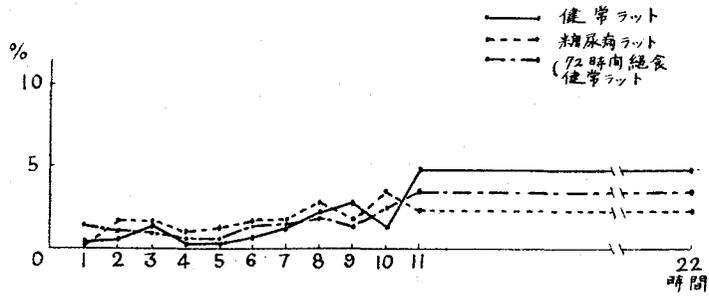
第3図 G- $^{14}\text{C}$  とパルミチン酸同時経口投与時の呼気中  $^{14}\text{CO}_2$  ( $^{14}\text{C}$  百分率)



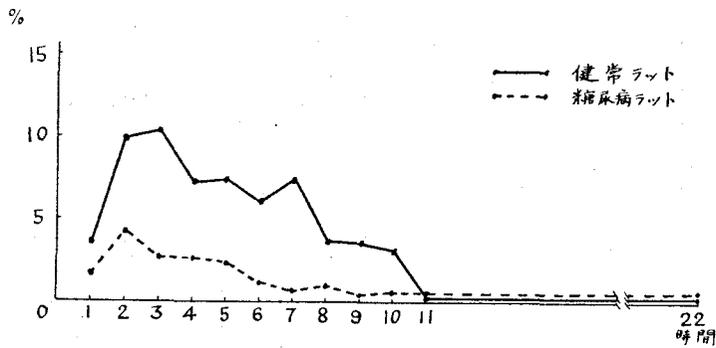
第4図 P- $^{14}\text{C}$  とブドウ糖同時経口投与時の呼気中  $^{14}\text{CO}_2$  ( $^{14}\text{C}$  百分率)



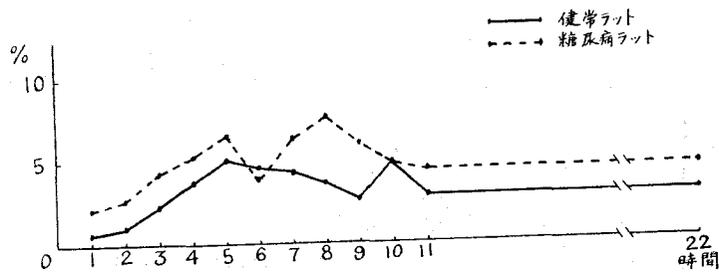
第5図 P- $^{14}\text{C}$  経口投与3時間後ブドウ糖筋注時の呼気中  $^{14}\text{CO}_2$  ( $^{14}\text{C}$  百分率)



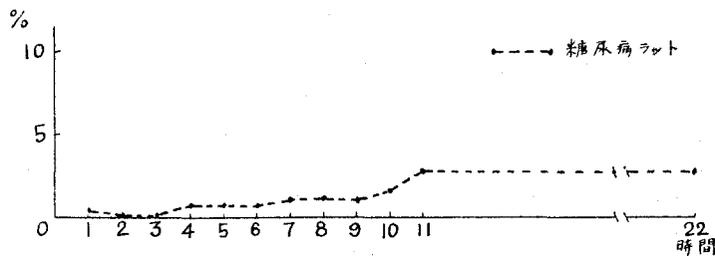
第6図 S-<sup>14</sup>C 単独経口投与時の呼気中<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> (<sup>14</sup>C 百分率)



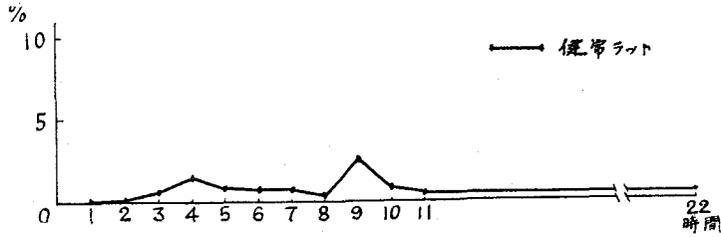
第7図 S-<sup>14</sup>C 筋肉内注射時の呼気中 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> (<sup>14</sup>C 百分率)



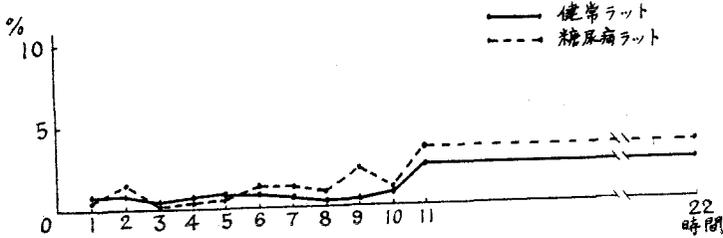
第8図 G-<sup>14</sup>C とソルビット同時経口投与時の呼気中 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> (<sup>14</sup>C 百分率)



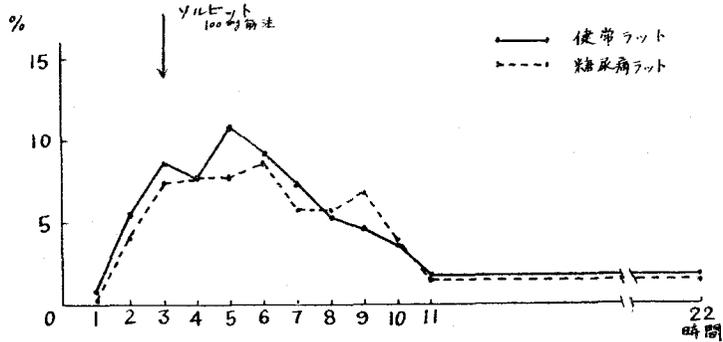
第9図 S-<sup>14</sup>C とブドウ糖同時経口投与時の呼気中 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> (<sup>14</sup>C 百分率)



第10図 S-<sup>14</sup>C とパルミチン酸同時経口投与時の呼気中<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> (<sup>14</sup>C 百分率)



第11図 P-<sup>14</sup>C とソルビット同時経口投与時の呼気中<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> (<sup>14</sup>C 百分率)



第12図 P-<sup>14</sup>C 経口投与3時間後ソルビット筋注時の呼気中<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> (<sup>14</sup>C 百分率)

第 8, 9 図)

健常及び糖尿病ラットに対し G-<sup>14</sup>C と共に非放射性ソルビットを同時に経口投与した場合第 8 図の如く何れの例でも <sup>14</sup>C の呼気中への出現が遅延した。殊に健常例での抑制は大きく 10 時間後 22 時間迄になお 33.4% の <sup>14</sup>C を呼出した。健常ラットを 6 時間で屠殺した場合、この例では 6 時間迄に 48.0% を呼気 <sup>14</sup>C として排泄していたが、消化管内になお 16.8% が残留していた。

糖尿病ラットに S-<sup>14</sup>C と共に非放射性ブドウ糖を投与した例は第 9 図のごとく S-<sup>14</sup>C 単独投与とほとんど同一の結果を示した。

6) ソルビットと脂肪の同時投与 (第 1, 2 表, 第 10, 11, 12 図)

健常ラットに S-<sup>14</sup>C と非放射性パルミチン酸を同時に経口投与した場合、第 10 図の如く S-<sup>14</sup>C 単独投与よりさらに呼出 <sup>14</sup>C 量は減少し、1 ~ 22 時間において 13.0% し

か回収されず 尿中排泄量も 2.3% に止つた。

P-<sup>14</sup>C と非放射性ソルビットを同時に経口投与した場合第 11 図の如く健常、糖尿病何れのラットにおいても <sup>14</sup>C の呼出は低下し、10 時間迄の呼出量は健常 5.5%、糖尿病 9.4% に過ぎない。6 時間で屠殺した健常ラットではそれ迄の呼出 <sup>14</sup>C が 2.2% に過ぎず、消化管内に 97% が残留していた。

P-<sup>14</sup>C のみを経口投与し、既に <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の呼出が始まっている 3 時間目に非放射性ソルビットを 200mg 筋肉内注射により投与した場合、第 12 図のごとく健常、糖尿病いずれの例においても P-<sup>14</sup>C 単独投与と大差を認めることはできなかった。

考 察

1) 実験動物に糖尿病を起させる方法には、幾つかの手技が考案されているが、そのうちアロキサン投与による方法は比較的容易であるため汎用されているように思

われる。本実験では市販のアロキサンをさらに再結晶精製することにより、白色、水に易溶の結晶を得、その150mg/kgを使用に際し水溶液とし皮下注射することにより、すべて過血糖症をおこした。注射後血糖値は1000mg/dl以上に達する例もあつたが、本報では空腹時血糖値200mg/dl以上のものを糖尿病ラットと判定し実験に供した。しかし試料を投与する前に24時間絶食にしたがその際1例の血糖値を示すと、空腹12時間では316mg/dl示したラットが15時間では173mg/dlと下降し24時間後、すなわち実験の直前では80mg/dlに低下していた。このようなためか実験試料投与後観察期間中に多尿を示すことは少なく尿糖を検出しないこともあつた。しかしこの例においても実験終了後すなわち約2日間の絶食の後、普通に飼料を与えると、再び高血糖を呈し、また膵臓の組織学的検索により $\beta$ 細胞の明瞭な変性が観察された。

2) 糖尿病動物においてはブドウ糖代謝が障害されていることは衆知のことであるが Zilvermit<sup>5)</sup>らもラットにブドウ糖を静脈内注射し、健常ラットでは6時間以内に投与ブドウ糖の40~60%が酸化されるのに対しアロキサン糖尿病ラットでは、同じ時間に11~24%が酸化されるに過ぎなかつたと述べている。しかし彼等はかかるラットに腎臓剔出を行なつて尿糖の排泄を阻止すると腎臓剔出ラットと同量のブドウ糖を酸化したが血糖値は700~1000mg/dlであつたと述べている。

本実験においても22時間後では健常、糖尿病共にCO<sub>2</sub>へ変化したブドウ糖量には大差がないが、しかしその酸化の速度はかなり異なり糖尿病ラットでは著しく遅延していることが観察された。これは先に述べたように本研究に使用した糖尿病ラットが実験期間中に多尿、尿糖排泄を示さなかつたためにブドウ糖の酸化が終局は行われたのであらうと考えられる。

3) 健常ラットに経口的に投与された脂肪酸の大部分がCO<sub>2</sub>へ酸化されることはWeinhouseらの実験結果によつても示されているが、本実験においては健常、糖尿病ラット共に、健常ラットのブドウ糖投与に比較すれば遅くなつてはいるが、両者ほぼ等しい速度でCO<sub>2</sub>へ変化するが事が示された。糖尿病患者においてはR.Q.の低下が屢々報告されているが、これは糖質に比して脂質、蛋白質の酸化が増加していることを示す。脂質の合成機能が糖尿病動物で低下していることは、多くの研究の示すところであり、この事実は分解代謝では健常例とさして変わらずに、糖質分解代謝障害の代償として活動しているためであらう。

4) ブドウ糖と脂肪を同時に経口投与すると健常ラットではブドウ糖が優先して酸化されCO<sub>2</sub>に変化するという。糖尿病ラットではブドウ糖代謝障害のためこのような関係が変化をうけているであらうと想像されるが、実

験の結果はブドウ糖のCO<sub>2</sub>への酸化には脂肪の存在は影響を与えていない。逆にパルミチン酸の分解に対してもブドウ糖は影響することがなかつた。グルコースの共存は脂肪の消化管からの吸収に対して遅延効果を及ぼすといわれるので、パルミチン酸のみを経口投与しこれが既に吸収酸化されCO<sub>2</sub>への排泄を開始している時期にブドウ糖を筋肉注射によつて与えたところ、健常ラットではやはりパルミチン酸の分解が一過性に一部抑制を受けたが糖尿病ラットではこのような影響は認め難かつた。糖尿病ラットでは健常ラットのごとくブドウ糖が脂肪の酸化に優先する現象は認め難く、相対的にブドウ糖の代謝が障害を受けている様子が明らかにされた。

5) 糖尿病はインシュリンの絶対的乃至相対的不足によりおこる代謝病として解せられているが、糖質のうちブドウ糖代謝が明らかにインシュリンの支配を受けているのに対し、果糖はさして影響を受けず、したがつて糖尿病患者の糖質栄養として果糖は古くから注目されてきた。

一方糖アルコールは植物界に広く分布しているがそのうちマンニトール、ズルシトールなどが高等動物によつてほとんど利用を受けないのに対し、ソルビットはかなりの程度にエネルギー源として利用されるという。この際ソルビットは動物体内でまず果糖に変化を受ける事が示されている。ソルビットは工業的産物として比較的容易に入手でき中等度の甘味を有するので糖尿病患者に対する糖質としてかなり期待を持ち得るものである。しかし一面吸収が遅いので大量の投与は下痢を招くことが知られている。Seeberg<sup>6)</sup>らはウサギにソルビットを点滴静注し当初血中の果糖が増加するが、注入中止と共に減少し始め、代りにブドウ糖が増加してくる様子を認めた。古くには既に1929年にThunhhauser<sup>7)</sup>らはヒトに経口的にソルビットを投与し軽度血糖の増加することをみた。著者がヒトに空腹時経口的に10~50g投与した結果では血糖の上昇は観察することができなかつた。健常および糖尿病ラットに100mg筋注したがやはり血糖上昇は認め得なかつた。Shuman<sup>8)</sup>らは38例の糖尿病患者にソルビット36gを含んだアイスクリームを与え下痢を起さなかつたと述べているが、著者の例では10g投与でもかなり激しい下痢を起した。ラットに経口投与した場合下痢は認めなかつた。Hers<sup>9)</sup>は健常ラットの心内にソルビットを注入し、肝および筋糖原として果糖よりは劣るがブドウ糖と大差なくとり込まれることをみ、Stetten<sup>10)</sup>も腹腔内投与によるソルビットが、肝糖原、呼気CO<sub>2</sub>によく転換することを観察している。またAdcock<sup>11)</sup>らはヒトに35gを経口投与した結果血糖の上昇は殆んどみられないが、24時間までに80%がCO<sub>2</sub>として呼出されたと述べている。しかしいづれの例でも尿への排泄はかなり大きく10~20%が尿中に排泄されているが、これは尿細

管での再吸収の低いためであろうと Smith<sup>12)</sup>らは考察している。

著者の実験においては健常、糖尿病ラットのいずれも経口投与されたソルビットの CO<sub>2</sub> への酸化は著しく遅く、10時間迄には10~15%しか検出されず、むしろそれ以後に酸化を受けていた。このような代謝の遅いことの原因は少なくとも一部は吸収の遅いことによるものであることが消化管内容の検索により明らかにされ、さらに筋肉内へ注射されたソルビットはかなり速やかに CO<sub>2</sub> へ変化することによつても確かめられた。糖尿病ラットでは筋肉内投与によるソルビットの呼気 CO<sub>2</sub> への変化が健常ラットに比較し低下していたが、尿から大量に回収されたことから排泄が増加している様子がうかがわれる。

6) ブドウ糖、脂肪と同時にソルビットを経口投与した場合にも全く吸収の遅いことが認められたが、単にソルビットの吸収のみならず同時に与えられたブドウ糖、パルミチン酸の吸収をも妨げることが示された。パルミチン酸を単独に経口投与しこれが既に CO<sub>2</sub> として呼出されている時期にソルビットを筋肉内へ投与したが、ブドウ糖と異なり健常、糖尿病何れのラットにおいてもパルミチン酸の酸化に明らかな影響を与えなかつた。

ソルビットの糖尿病患者への応用に際して、特に注目されるのは Blakley<sup>13), 14)</sup> 或は Edson の示しているケトン体生成抑制作用の強いことである。この点についての検討は本実験では行なわなかつたのでさらに将来に待ちたいがソルビットの臨床的応用に際してはその吸収の遅いことを考慮してさらに十分な検討の必要が感じられる。

#### 総 括

放射性炭素 [<sup>14</sup>C] を含むブドウ糖、パルミチン酸、ソルビットを健常及びアロキサン糖尿病ラットに投与し、その代謝について検討を行なつた。

1) 糖尿病ラットにおけるブドウ糖の呼気 CO<sub>2</sub> への酸化は、健常ラットより遅いが、パルミチン酸の酸化は両者に大差はない。

2) 健常ラットでパルミチン酸の吸収、酸化はブドウ糖の共存によつて抑制を受けるが糖尿病ラットではかかる関係は見出せなかつた。

3) ソルビットは健常及び糖尿病ラットによつて代謝され呼気 CO<sub>2</sub> に変化するが、消化管からの吸収はブドウ糖等に比し著しく遅い。糖尿病ラットでは尿への排泄が

健常例より速やかである。

4) ソルビットとブドウ糖、あるいはパルミチン酸の共存はこれらの消化管から吸収を遅くする。パルミチン酸の呼気 CO<sub>2</sub> への酸化に対しては、健常、糖尿病ラット共にソルビットは明らかな影響を与えない。

終りに臨み終始御指導を賜つた中山光重教授、山田喜久馬助教授、生化学教室松村義寛教授、松村剛講師に謹んで謝意を表します。併わせて病理組織の検索に御指示いただきました病理学教室並びに動物の飼育に御協力いただきました薬理学教室に深謝致します。また放射性同位元素の入手に便宜をおかりいただいた藤沢薬品株式会社に感謝します。

#### 文 献

- 1) Lewis, K. F., Allen, A. & Weinhouse, S. Arch Biochem **85** 499 (1959)
- 2) 阿部正和他編: 膵臓と内分泌, 第1版, 協同医書出版社, 東京(昭和33年) 706.
- 3) Cowgill, R. W. & Pardee, A. B.: Experiments in Biochemical Research Techniques, John Wiley & Sons, INC. New York. (1957) 137.
- 4) 斎藤正行: 光電比色計による臨床化学検査, 第5版, 南山堂, 東京(昭和29年) 149.
- 5) Zilversmit, D. B. et al.: J Biol Chem **176** 389 (1948)
- 6) Seeberg, V. P. et al.: Proc Soc Exp Biol Med **89** 303 (1955)
- 7) Thunnhauser, S.J. & Meyer, K.H.: Münch Med Wschr **76** 356 (1929)
- 8) Shuman, C.R. et al.: Amer J Clin Nutr **4** 61 (1956)
- 9) Hers, H.G.: J Biol Chem **214** 373 (1955)
- 10) Stetten, M. R. & Stetten, D. Jr.: J Biol Chem **193** 157 (1951)
- 11) Adcock, L. H. & Gray, C. H.: Biochem J **65** 554 (1957)
- 12) Smith, W. W., Finkelstein, N. & Smith, H.W.: J Biol Chem **135** 231 (1940)
- 13) Blakley, R.L.: Biochem J **49** 257 (1951)
- 14) Blakley, R.L.: Biochem J **52** 269 (1952)