

Title	Role of Copper Ion in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes
Author(s)	原田, 文子
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/54132">https://hdl.handle.net/11094/54132</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	原 田 文 子
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 23630 号
学位授与年月日	平成22年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学位論文名	Role of Copper Ion in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes (2型糖尿病の病態における銅イオンの関与)
論文審査委員	(主査) 教授 下村伊一郎 (副査) 教授 宮崎 純一 教授 岩井 一宏

## 論文内容の要旨

## 〔 目 的 〕

銅は血管新生に必要であることが広く知られており、銅キレート剤療法が血管新生や腫瘍の増殖、繊維症の形成や炎症を抑制するかについて現在研究がなされている。銅キレート剤 (tetrathiomolybdate、以下TM) 投与実験は、Wilson病 (銅過剰蓄積疾患) のモデルマウスにて最初に研究され、その後腫瘍疾患、肝硬変や嚢胞性線維症などの炎症性線維症疾患への研究が広がっている。また、銅は直接あるいはラジカル生成を介して酸化ストレスを惹起する事が知られており銅キレート剤投与により酸化ストレスの減少が期待される。今回我々は、2型糖尿病モデルマウスであるdb/dbマウスを用い、8週～10週の2週間TMを経口投与し糖尿病に対する影響について検討した。また、酸化ストレスマーカーであるラジカル生成能の影響についても検討した。

## 〔 方法ならびに成績 〕

2型糖尿病モデルマウスであるdb/dbマウス (10週齢) と、コントロールとしてdb/mistyマウスの血清銅値及び、酸化ストレスマーカーであるラジカル生成能を測定した。次に2型糖尿病の病態における銅イオンの関与を検討するため、db/dbマウス (8週齢) にTMを飲料水に混入させ2週間経口投与群した。飲料水は容器を遮光し1週間に2度交換した。db/dbマウス30匹をTMを与えないコントロール群 (以下C群)、TM濃度0.01mg/ml群 (以下1群)、0.02mg/ml群 (以下2群) の3群に分け、投与期間中にそれぞれ血糖値、体重の変化を調べた。また投与終了時にインスリン負荷試験、グルコース負荷試験を各群において施行した。肝臓・膵臓・脂肪細胞の形態学的変化の有無も検討した。血清銅値、血清ラジカル生成能への影響については、db/mistyマウスをコントロールとして比較検討した。2型糖尿病モデルマウスであるdb/dbマウス (10週齢) においては、コントロールであるdb/mistyマウスに比べて、血清銅値の増加が認められ (64.6±15.1 vs. 43.0±3.8 µg/dl)、それに伴って血清ラジカル生成能の増加も認められた (68.1±23.5 vs. 38.8±5.6 unit)。またTMを2週間経口投与群した結果、2群はC群に比して血清銅値の有意な低下が認められ (46.2±20.3 vs. 64.6±15.1 µg/dl)、それに伴って血清ラジカル生成能の有意な低下も認められた (37.1±11.7 vs. 68.1±23.5 unit)。2群における血清銅値と血清ラジカル生成能値はdb/mistyマウスとほぼ同値であった。食事摂取量、体重などの変化は3群間に差は認められなかった。随時血糖値については10週目においてC群 533±37mg/dl、1群 411±25mg/dl、2群362±45mg/dlとTM投与にて有意に改善した。インスリン負荷試験にて1群2群共にC群に比してインスリン抵抗性の改善が認められ、またグルコース負荷試験にて、1群2群共にC群に比して耐糖能の改善が認められた。TM投与による肝臓・腎臓への副作用は認められなかった。また膵臓・肝臓・脂肪組織において明らかな形態学的な変化は認められなかった。

## 〔 総 括 〕

銅イオンは2型糖尿病の病態に関与しており、また銅キレート剤は2型糖尿病の新しい治療法となる可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

糖尿病状態において銅は直接あるいはラジカル生成を介して酸化ストレスを惹起する事が知られており銅キレート剤投与により酸化ストレスの減少が期待される。私は、2型糖尿病モデルマウスであるdb/dbマウスを用い、銅キレート剤 (tetrathiomolybdate、以下TM) を2週間経口投与し銅の糖尿病に対する影響について検討した。db/dbマウスは、対照に比して銅値及び、酸化ストレス値が高値であった。TM投与にて血清銅値及び、酸化ストレス値が低値となった。また随時血糖値が改善し、負荷試験にて耐糖能の改善、インスリン抵抗性の改善が認められた。肝臓、脂肪、膵臓組織の形態学的変化は認められなかった。この研究において糖尿病状態において血清銅と酸化ストレス値が高値である事が分かり、銅を低下させる事により酸化ストレス値の低下し、そしてインスリン抵抗性が改善することにより、結果糖尿病状態が改善した、と考察した。学位論文に値する、と考える。