

自然発症糖尿病 WBN/Kob ラットにおける大豆たん白 質の尿アルブミン排泄，糸球体濾過率に及ぼす効果

EFFECT OF SOY PROTEIN ON URINARY ALBUMIN EXCRETION
AND GLOMERULAR FILTRATION RATE IN SPONTANEOUSLY
DEVELOPED DIABETIC WBN/Kob RATS

池田義雄・森 豊（東京慈恵会医科大学）

Yoshio IKEDA and Yutaka MORI

Third Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medi-
cine, Tokyo 105

ABSTRACT

To evaluate the effects of chronic protein loading on urinary albumin excretion (UAE) and glomerular filtration rate (GFR), 45 diabetic WBN/Kob rats aged 8 months were given 15 g per day of 5, 20 and 40% protein diets from different sources for 9 weeks. Codfish, pork and soybean were used as protein source and 9 kinds of diets were made. Plasma urea nitrogen levels decreased in all of 5% protein diet-fed groups and increased in all of 40% protein diet-fed groups significantly. UAE decreased significantly in all of 5% protein diet-fed groups. However, there was no significant difference in UAE between codfish, pork and soybean diets. UAE in 40% protein diet-fed groups increased although it was not statistically significant. Urinary NAG excretion also decreased significantly in all of 5% protein diet-fed groups. Although creatinine clearance rate (Ccr) decreased in all of 5% protein diet-fed groups, no significant increase of Ccr was observed in 40% protein diet-fed groups. These results suggest that the effect of chronic protein loading may differ with the previous data concerning the effect of acute protein loading and an important factor in prevention of development of diabetic nephropathy is protein intake rather than kind of protein. *Nutr. Sci. Soy Protein, Jpn.* **13**, 59-63, 1992.

糖尿病性腎症では，発症初期における糸球体の過剰濾過 hyperfiltration がその進展に影響を及ぼすことが知られている^{1,2)}。このため，hyperfiltration をおこす物質を明らかにすること，およびその機序を解明することが糖尿病性腎症の進展防止につながると考えられ，近年多くの研究がなされてきた。高たん白食の摂取が hyperfiltration を惹起することが報告され³⁻⁸⁾，これに基づき，糖尿病性腎症に対して低たん白食が進行防止に有効であったとする報告もみられるようになった^{9,10)}。更に，中村¹¹⁾は，健常人や normoalbuminuria の段階の糖尿病患者では動物性たん白質を急性負荷す

ると hyperfiltration が惹起されるのに対し，等量の植物性たん白質の急性負荷では hyperfiltration が起こらないことを明らかにし，たん白質の量のみでなくその質的な差も糖尿病性腎症に対して影響する可能性があることを指摘している。今回，我々はたん白質の摂取量や組成の質的な変化により糖尿病での腎障害が影響されうるかについて，自然発症糖尿病 WBN/Kob ラット^{12,13)}を用いて検討した。

対象と方法

離乳直後より特殊繁殖用飼料，MB3（船橋農場，株）

にて飼育した生後8カ月齢雄性 WBN/Kob ラット45匹を、1群5匹として9群に分け、これらのラットにたん白質の種類およびレベルを変えた飼料を1日15gの制限量で与え9週間経過観察を行った。すなわち、実験に用いた飼料はTable 1に示すように、たん白質レベルのみを5、20、40%と変え、その差を可溶性無窒素物で調整し、単位重量当りの脂肪含有量、カロリーは同じになるように作製した。たん白質源として、スケソウダラ、豚肉より精製したたん白質並びに大豆たん白質の3種類を用い、計9種類の精製飼料を実験に用いた。3週間毎に体重、血糖値、血漿尿素窒素、クレアチニン、総たん白、アルブミン値、尿中アルブミン、NAG排泄量を測定するとともに、GFRの指標としてクレアチニン・クリアランス (Ccr) を算出した。

結 果

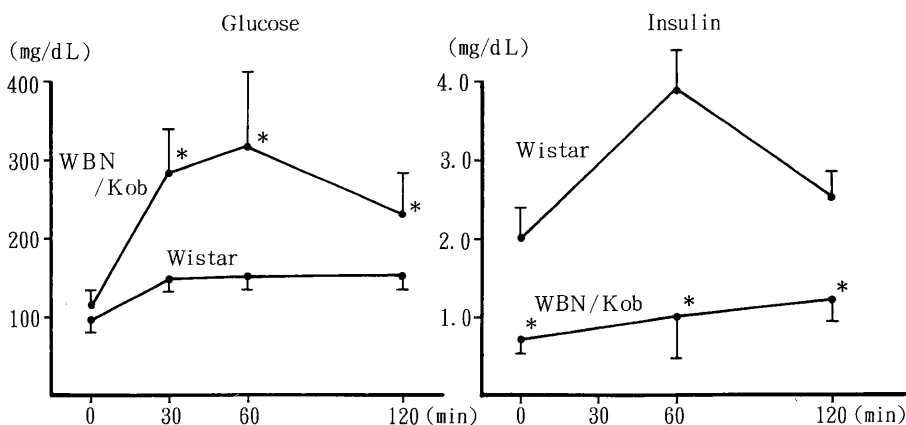
実験開始時における WBN/Kob ラットの糖尿病状態は Fig. 1 に示すように、同齢対照 Wistar ラットに比して、ブドウ糖負荷後の高血糖、インスリン低反応を認めた。体重は、全群とも観察期間中有意な変動を認めなかった。血糖値は、全群とも経過とともに上昇傾向を認めるも、血漿総たん白、アルブミン、クレアチニン値はいずれも全群とも有意な変動を認めなかった。一方、血漿尿素窒素値はTable 2に示すように、5%たん白質含有飼料においては有意な低下を、40%たん白質含有飼料においては有意な増加を認めたが、スケソウダラ、豚肉、大豆間のたん白質の質的な違いによる差は認められなかった。

尿中アルブミン排泄 (Table 3) は、5%たん白質含有飼料においては有意な減少を認めたが、スケソウダラ、豚肉、大豆間のたん白質の質的な違いによる差は

Table 1. Diet composition (% by weight)

	Diet containing 5% of protein	Diet containing 20% of protein	Diet containing 40% of protein
Water	10.0	10.0	10.0
Crude protein*	5.0	20.0	40.0
Crude fat	7.0	7.0	7.0
Crude fiber	2.5	2.5	2.5
Ash	4.0	4.5	6.0
N-free extract	71.5	56.0	34.5
Total energy equivalents kcal/g	3.69	3.63	3.63

* Protein source : codfish, pork, soybean



*: $p < 0.01$, vs value of Wistar

Fig. 1. Oral glucose tolerance test before treatment.

観察されなかった。また、40%たん白質含有飼料においては有意差はないものの、全群とも尿中アルブミン排泄の増加傾向を認めた。一方、尿中 NAG 排泄 (Table 4) は、5%たん白質含有飼料において有意な減少を認めた。また、40%たん白質含有飼料では、スケソウダラと豚肉のたん白質のみ、これの有意な増加を認めた。更に、クレアチニン・クリアランス (Table 6)

は、5%たん白質含有飼料でいずれの群も有意な減少を認めたが、高たん白食である40%含有飼料では、6週間後の大豆たん白質でのみ有意な低下を認めた。なお、スケソウダラ、豚肉では全経過を通じて有意な変動を認めなかった。

Table 2. Change of plasma urea nitrogen levels

		0W	3W	6W	9W
5 %	Codfish	19.6±1.7	7.4±0.9**	7.4±0.9**	8.4±3.7**
	Pork	19.0±1.4	8.0±0.7**	6.8±0.4**	5.8±0.8**
	Soybean	19.6±1.5	7.6±0.9**	8.2±1.3**	7.0±2.4**
20%	Codfish	19.0±1.0	18.0±4.0	18.8±3.7	18.4±4.0
	Pork	18.6±1.1	20.6±1.7	19.8±2.4	12.3±1.5
	Soybean	19.0±0.7	17.2±1.3	17.2±1.1	13.8±1.6
40%	Codfish	19.0±0.7	35.6±3.5**	33.4±4.4**	31.6±3.9**
	Pork	20.0±1.2	32.6±3.4**	32.6±0.9**	24.8±1.8*
	Soybean	18.6±1.1	26.8±4.1*	28.8±4.9*	21.0±2.8

* p<0.05, ** p<0.01, vs value of 0 week

Table 3. Change of urinary albumin excretion

		0W	3W	6W	9W
5 %	Codfish	239.3±261.3	88.7±105.0*	40.1± 55.5*	41.9± 41.7*
	Pork	150.2± 80.4	42.0± 15.5*	42.2± 13.8*	30.3± 7.7*
	Soybean	269.2±118.6	45.7± 10.9*	29.2± 11.5*	44.9± 7.4*
20%	Codfish	277.2±249.2	232.1±258.4	224.0±249.0	250.3±287.3
	Pork	52.9± 32.7	38.0± 21.1	21.1± 7.8	28.1± 20.0
	Soybean	43.4± 22.3	75.5± 43.3	52.9± 30.0	52.1± 18.8
40%	Codfish	193.1±111.8	343.0±157.1	384.8±207.2	241.1± 64.2
	Pork	135.0± 26.0	207.6±173.6	187.3± 31.7	227.6±144.5
	Soybean	251.2±296.6	406.7±312.1	244.7±167.7	353.0±285.0

* p<0.05, vs value of 0 week

Table 4. Change of urinary NAG excretion

		0W	3W	6W	9W
5 %	Codfish	2.97±0.97	2.09±0.61	2.15±0.32	1.70±0.46
	Pork	3.03±0.42*	1.89±0.36**	1.54±0.47**	1.61±0.33**
	Soybean	3.50±1.42	1.70±0.24	1.84±0.75	1.92±0.15
20%	Codfish	2.50±0.69	2.20±0.57	2.24±0.48	2.61±0.61
	Pork	2.83±1.02	2.69±1.17	2.34±0.36	1.74±0.31
	Soybean	1.66±0.59	1.69±0.50	1.34±0.58	1.65±0.35
40%	Codfish	2.14±0.33	3.53±0.27**	3.87±0.91**	3.25±0.69**
	Pork	2.27±0.46	3.33±0.47**	3.12±0.29**	3.19±0.29**
	Soybean	2.56±0.47	2.53±0.89	2.58±0.76	2.57±0.72

* p<0.05, ** p<0.01, vs value of 0 week

Table 5. Change of creatinine clearance rate

		0W	3W	6W	9W
5 %	Codfish	0.40±0.10	0.19±0.06**	0.19±0.05*	0.27±0.08
	Pork	0.33±0.06	0.21±0.07*	0.19±0.06*	0.24±0.06
	Soybean	0.32±0.07	0.28±0.05	0.21±0.04**	0.28±0.12
20%	Codfish	0.35±0.05	0.34±0.05	0.26±0.05	0.32±0.06
	Pork	0.45±0.07	0.31±0.11	0.27±0.04*	0.27±0.05*
	Soybean	0.48±0.10	0.32±0.08	0.24±0.05	0.33±0.15
40%	Codfish	0.35±0.08	0.27±0.04	0.28±0.04	0.29±0.05
	Pork	0.33±0.07	0.25±0.04	0.25±0.05	0.33±0.06
	Soybean	0.32±0.04	0.28±0.07	0.22±0.04*	0.33±0.04

* p<0.05, ** p<0.01, vs value of 0 week

考 察

以上、低たん白食である5%たん白質含有飼料は、自然発症糖尿病 WBN/Kob ラットの血漿総たん白値を低下させることなく、尿中アルブミン排泄を低下させたが、この機序としてCcrが有意に低下していたことより、hyperfiltrationの改善による可能性が考えられた。一方、高たん白食である40%たん白質含有飼料では、大豆たん白においてのみCcrが有意に低下していたが、スケソウダラや豚肉たん白でもCcrの上昇は認められず、尿中アルブミン排泄については有意な変動は認められなかった。この成績からたん白質の急性負荷による腎血流動態への影響¹¹⁾と今回のような慢性負荷による影響は、多少異なる可能性を示唆するものと思われた。

今回の成績より、糖尿病性腎症の食事療法において、たん白質摂取量が最も重要な因子であり、たん白質の質的な問題はさほど考慮しなくてもよいのではないかと考えられた。しかしながら、今後更に、より長期間の経過観察や腎病理組織像などによる詳細な検討が必要と思われた。

文 献

- 1) Mogensen CE (1971): Glomerular filtration rate and renal plasma flow in short-term and long-term juvenile diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest*, **28**, 91-100.
- 2) Mogensen CE (1976): Renal function changes in diabetes. *Diabetes*, **25**, 872-879.
- 3) Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A, Ronco C, Belledonne M and Glabman S (1983): Renal function reserve in humans. *Am J Med*, **75**, 943-950.
- 4) Bosch JP, Lauer A and Glabman S (1984): Short-term protein loading in assessment of patients with renal disease. *Am J Med*, **77**, 873-879.
- 5) Hostetter TH (1986): Human renal response to a meat meal. *Am J Physiol*, **250**, F613-F618.
- 6) Bosch JP, Lew S, Glabman S and Leuer A (1986): Renal hemodynamic changes in humans. *Am J Med*, **81**, 809-815.
- 7) Jones G, Lee K and Swaminathan R (1985): Glomerular filtration response to acute protein load. *Lancet*, **ii**, 838.
- 8) Dhaene M, Sabot JP, Philippart Y, Doutreloup JM and Vanherweghem JL (1987): Effect of acute protein loads from different sources on glomerular filtration rate. *Kidney Int*, **32**, S25-28.
- 9) Giordano C, De Santo NG, Capodicasa G, Stppoloni G, Torella R, Gingliano D, Sicuranza G, Quarto E and Quartieri J (1986): Prevention of diabetic nephropathy by low-protein alimentation. In "Diabetic Renal-Retinal Syndrome" Vol. 3 Friedman EA, L'Esperance FA Jr (eds) Grune & Stratton, Orland pp. 201-216.
- 10) Wiseman MJ, Dodds R, Bending JJ and Viberti GC (1987): Dietary protein and the diabetic kidney. *Diabetic Medicine*, **4**, 144-146.
- 11) 中村宏志 (1989): 糖尿病性腎症に対する急性蛋白負荷一特に動物性蛋白と植物性蛋白の差について一. *糖尿病*, **32**, 203-208.
- 12) Mori Y, Yokoyama J, Nishimura M, Kurata

H, Miura J and Ikeda Y (1990): Diabetic strain (WBN/Kob) of rat characterized by endocrine-exocrine pancreatic impairment due to distinct fibrosis. *Pancreas*, **5**, 452-459.

13) 森 豊, 横山淳一, 西村正彦, 蔵田英明, 三浦

順子, 野村幸史, 宇都宮一典, 池田義雄 (1988): 自然発症糖尿病モデル WBN/Kob ラットに関する研究 第3報, 腎病変について. *糖尿病*, **31**, 909-915.