STZ と GK ラットにおける小腸からのグルコース吸収について

石 原 領 子

鈴鹿医療科学大学保健衛生学部医療栄養学科

Glucose Absorption from the Small Intestine of STZ and GK Rats

Eriko Ishihara

Department of Clinical Nutrition, Suzuka University of Medical Science

The glucose absorption was measured from the small intestine of streptozotocin-induced (STZ) diabetic and Goto-Kakizaki (GK) rats, the Type 2 spontaneously diabetic model.

Control, STZ and GK rats were fasted and sacrificed, and then the small intestine was isolated and perfused *in vitro*. A Krebs-Ringer buffer containing either 60 or 300mg/dl of glucose was perfused from the superior mesenteric artery (SMA). After pre-perfusing for 20min, a 3% glucose solution was infused into the lumen from the duodenum for 30min. The total glucose absorption was calculated from the difference between the initial glucose concentration and that of the perfusate flowing out of the portal vein. The increase in the amount of glucose from the pre-perfusion was also calculated.

Decreased glucose absorption was observed in the control rats after the glucose infusion into the lumen, when the perfusate glucose concentration rose to a high level. Increased glucose absorption was observed in the STZ rats with a 300mg/dl perfusate glucose concentration when compared to that with a 60mg/dl concentration, and no decrease was apparent. The glucose absorption by the GK rats did not change at all.

These results suggest that the insulin-deficient STZ rats and spontaneously diabetic GK rats each showed an abnormal glucose absorption mechanism. Hyperglycemia may be attributable to a malfunction of the absorption mechanism.

Jpn. J. Nutr. Diet., 65 (6) 281 ~ 287 (2007)

Key words : glucose absorption, diabetes mellitus, STZ rat, GK rat, isolated perfused intestine

緒 言

糖尿病では、小腸からの糖質の吸収が増加する^{1, 2)}ことが報告されているが、その一方で、グルコースを経腸から与えた場合、約3割だけが吸収又は代謝される^{3~6)}との報告もあり、糖尿病での小腸からの糖質の吸収については、不明な点が多い。また、長期の罹患によっては、1型、2型の糖尿病患者ともに、糖尿病性胃不全麻痺、下痢、便秘などの胃腸疾患の症状も多く認められ^{7, 8)}、糖尿病と消化管障害との関連も注目されている。臨床の現場では、糖尿病の治療薬として消化管での糖質の吸収を遅延又は抑制し、食後の血糖上昇を抑制する α -グルコシダーゼ阻害薬が常用されている^{9~12)}。近年では、お茶などの飲料が、食後の高血糖を抑えるとして、特定保健用食品の認定により商品化が盛んで

ある。このことは、小腸からの糖質の吸収の調節が、血糖をコントロールする上で重要な因子であることを示している。本研究では、insulin-deficient モデル動物である streptozotocin 誘発糖尿病 (以下 STZ と略す) ラット¹³⁾ と、自然発症の2型糖尿病モデル動物である Goto-Kakizaki (以下 GK と略す) ラット¹⁴⁾ を用いて、高血糖での小腸からのグルコース吸収に及ぼす効果について検討した。

方 法

1. 動物

日本クレア (大阪) より8週齢の Wistar ラットを購入し、streptozotocin (60mg/kg, iv) (Sigma, USA) 投与14日目のラットを STZ ラットとして用いた。また、同

キーワード : グルコース吸収, 糖尿病, STZ ラット, GK ラット, 腸管灌流

(連絡先: 石原領子 〒510-0293 鈴鹿市岸岡町 1001-1 鈴鹿医療科学大学保健衛生学部医療栄養学科 電話 059-383-8991

FAX 059-383-9666 E-mail e-ishiha@suzuka-u.ac.jp)

Fig.1 Scheme of the perfusion method

SI : Small intestine CA : Celiac artery SMA : Superior mesenteric artery
 IMA : Inferior mesenteric artery PV : Portal vein

週齢の Wistar ラットにクエン酸ナトリウム緩衝液（和光純薬工業，大阪）を投与したものを対照群の Control ラットとした。自然発症 2 型糖尿病モデル動物の GK ラットは，武田薬品研究所（大阪）より譲り受け 10～11 週齢まで飼育した。Control, STZ 及び GK ラットは，自由摂水及び固形飼料 CE-2（日本クレア，大阪）の自由摂取により，室温 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ，湿度 $55 \pm 5\%$ ，そして，12 時間の明暗サイクルに調整された動物飼育室にて飼育した。尚，本実験は「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」（昭和 55 年 3 月総理府告示第 6 号）に基づいて行った。

2. 血糖，腸灌流実験のグルコース濃度の測定

Control, STZ 及び GK ラットの血糖は，灌流実験でのペントバルビタール麻酔下 (60mg/kg)（大日本製薬，大阪）の際に頸静脈より採血し，グルテストセンサー（グルコース・オキシダーゼ法，三和科学研究所，愛知）で測定した。また，灌流液中のグルコース濃度の測定は，グルコース C II-テストワコー（ムタローゼ・GOD 法，和光純薬工業，大阪）で測定した。

3. 灌流液の調整

上腸間膜動脈の灌流液は，Krebs-Ringer bicarbonate (KRB) 緩衝液に 4% デキストラン（分子量 40,000）（小林製薬工業，東京）と 0.5% ウシ血清アルブミン（Fraction V, Sigma, USA）を加え，さらにグルコース濃度を 60mg/dl と 300mg/dl に調整した。灌流液は，実験開始前から終了まで，十分に gassing ($95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$) を行い， 37°C の恒温槽内に設置した。

小腸の管腔内の灌流液は，生理食塩水で 3% グルコ

ース溶液を作製した¹⁵⁾。

4. 腸灌流の手順 (Fig.1)

Control, STZ 及び GK ラットを 24 時間絶食させ，Levin ら¹⁶⁾の方法に準じて灌流実験を行った。麻酔下にて開腹し，胃動脈と小腸以外の腸に分布している血管を結紮した。上腸間膜動脈にカニユーレを固定し，グルコース濃度を 60mg/dl ，又は 300mg/dl にした動脈灌流液を用い，流量 4.0ml/min で灌流を開始した。そして，小腸を含めた全ての内臓を摘出し， 37°C に加温した生理食塩水で，胃の幽門部に固定したチューブより管腔内を洗浄した。次に，管腔内へのグルコース注入のために門脈と小腸下部にチューブを固定し， 37°C に設定した恒温槽内に保持した。前灌流は，上腸間膜動脈より灌流液を注入し，門脈より流出する灌流液について，5 分毎のサンプリングを 20 分間行った。小腸管腔内へのグルコース注入は，十二指腸から回腸下部の部位を流量 1.0ml/min で 30 分間灌流して行った。門脈より流出する灌流液は，2 分毎に採取しグルコース濃度を測定した。そして，前灌流開始 20 分間の門脈中のグルコース濃度の平均値と，管腔内にグルコース注入後のサンプリングのグルコース濃度との差を，吸収されたグルコース量とした。そして，管腔内にグルコースを注入した 30 分間に増加した門脈中のグルコース濃度の総和を算出し，その量を小腸からの吸収されたグルコースの総吸収量とした。

5. 統計処理

統計分析は，統計ソフトの StatView for Windows version 5.0 (SAS Institute Inc., USA) を使用し，有意

Table 1 Body weight, blood glucose of Control, STZ and GK rats

	Control	STZ	GK
Number	16	9	17
Body weight (g)	352 ± 3	211 ± 5 ^{aaa}	285 ± 8 ^{aa, bbb}
Blood glucose (mg/dl)	70 ± 5	162 ± 22 ^{aaa}	126 ± 6 ^{aa, b}

Data are means ± SE of 9~17, number of rats.

^{aa}*p*<0.01, ^{aaa}*p*<0.001 vs. Control rats.

^b*p*<0.05, ^{bbb}*p*<0.001 vs. STZ rats.

Fig.2 Portal vein glucose concentrations were perfused the arterial glucose concentrations 60 mg/dl and 300 mg/dl in Control (○), STZ(△) and GK(□)rats. Values are shown as means ± SE of 4~9 rats in parentheses

^a*p*<0.05, ^{aa}*p*<0.01, ^{aaa}*p*<0.001 vs. Control rats.

^b*p*<0.05, ^{bb}*p*<0.01, ^{bbb}*p*<0.001 vs. STZ rats.

^c*p*<0.05, ^{cc}*p*<0.01, ^{ccc}*p*<0.001 vs. GK rats.

差の検定は、分散分析－*t*検定（ANOVA）を用いた。尚、結果は means ± SE で示し、有意水準は、*p* < 0.05 を有意とした。

結 果

1. Control, STZ, GK ラットの体重, 血糖 (Table1)

24 時間絶食後の体重は、Control ラットが 352 ± 3g, STZ ラットが 211 ± 5g, そして GK ラットは 285 ± 8g であった。STZ, GK ラットの体重は、Control ラットと比較して有意 (*p* < 0.001, *p* < 0.01) に低かったが、GK ラットは STZ ラットよりも (*p* < 0.001) 重かった。

Control ラットの空腹時血糖は 70 ± 5mg/dl, STZ ラットは 162 ± 22mg/dl, そして GK ラットは 126 ± 6mg/dl であり、Control と比較して STZ と GK ラットの血糖は、有意 (*p* < 0.001, *p* < 0.01) に高値であった。しかし、GK ラットの血糖値は、STZ ラットの血糖値より明らか (*p* < 0.05) に低かった。

2. 管腔内へのグルコース注入開始後のグルコース吸収動態 (Fig.2)

いずれのラットも、上腸間膜動脈側のグルコース濃度が 60mg/dl では、管腔内へグルコースの負荷開始とともに、著しい急激な吸収を示した (Fig.2 上)。GK ラット

は、その後も次第に増加し、グルコース負荷中は吸収が維持された。GK ラットのグルコース吸収は、グルコース負荷開始 10 分後からは、Control ラットと同様の吸収動態を示した。そして、GK ラットのグルコース吸収は、グルコース負荷開始 20 分以降では、STZ ラットに対して有意に高値を示した (Fig.2 上)。一方、STZ ラットは、グルコース負荷開始後急激な吸収を示したが、その 6 分以降では平行状態を示す吸収動態の傾向であった。STZ ラットは、グルコース負荷開始後、早期の時間内でグルコース吸収が最高に達した (Fig.2 上)。

動脈側のグルコース濃度を 300mg/dl (Fig.2 下) にすると、管腔内へのグルコース負荷開始後、STZ と GK ラットは、Control ラットより急激なグルコース吸収を示した。そして、STZ ラットは、30 分間のグルコース負荷後のグルコース吸収は、GK ラットに対して有意に高値であった (Fig.2 下)。また、GK ラットの 30 分間のグルコース負荷後のグルコース吸収は、STZ ラットよりは低値であったが、Control ラットよりは明らかに高値を示した (Fig.2 下)。

3. 3 %グルコース負荷後のグルコースの総吸収量 (Fig.3)

上腸間膜動脈のグルコース濃度が 60mg/dl の場合の総吸収量は、Control ラットでは、 $380 \pm 19\text{mg}/30\text{min}$ であり、動脈のグルコース濃度を 300mg/dl に増加させると総吸収量は $260 \pm 19\text{mg}/30\text{min}$ へと有意 ($p < 0.01$) に減少した。しかし、STZ ラットでは、動脈のグルコース濃度が 60mg/dl の場合の総吸収量は、 $336 \pm 65\text{mg}/30\text{min}$ であり、動脈のグルコースを 300mg/dl に上昇させると総吸収量は $610 \pm 84\text{mg}/30\text{min}$ へと有意 ($p < 0.001$) に増加した。次に、GK ラットの上腸間膜動脈のグルコース濃度が 60mg/dl の場合の総吸収量は、 $435 \pm 17\text{mg}/30\text{min}$ であり、動脈のグルコース濃度が 300mg/dl では、 $446 \pm 23\text{mg}/30\text{min}$ と総吸収量に変化はなかった。

一方、上腸間膜動脈側のグルコース濃度が 60mg/dl では、GK ラットの総吸収量は、STZ ラットより明らか ($p < 0.05$) に増加した。また、動脈側のグルコース濃度が 300mg/dl では、STZ と GK ラットとともに総吸収量は、Control ラットに比べて有意 ($p < 0.001$) に増加した。そして、STZ ラットの総吸収量は、動脈側のグルコース濃度が 300mg/dl では、GK ラットよりも有意 ($p < 0.001$) に増加した。Control ラットでは、動脈側のグルコース濃度の違いによるグルコース吸収量の抑制が観察されたが、STZ ラットでは、Control ラットとは逆の結果となり、グルコース総吸収量は増加した。また、GK ラットでは、動脈側のグルコース濃度の違い

Fig.3 Glucose absorption were perfused the arterial glucose concentrations 60 mg/dl and 300 mg/dl in Control (□), STZ (■) and GK (■) rats. Values are shown as means $\pm$ SE of 4-9 rats in parentheses

^{aa} $p < 0.01$ vs. 60 mg/dl glucose in the arterial perfusate of Control rats.

^{ccc} $p < 0.001$ vs. 300 mg/dl glucose in the arterial perfusate of Control rats.

^b $p < 0.05$, ^{bbb} $p < 0.001$ vs. 60 mg/dl glucose in the arterial perfusate of STZ rats.

^{ddd} $p < 0.001$ vs. 300 mg/dl glucose in the arterial perfusate of STZ rats.

によるグルコース吸収量には、全く変化がなかった。

考 察

小腸で糖質は、消化酵素によって吸収可能な単位まで分解され、消化管粘膜に取り入れられて血管内に輸送される。この吸収機構は、上皮細胞に存在する Na^+ /グルコース共輸送担体 (SGLT1) の濃度勾配に逆らう能動輸送の働きにより、管腔側のグルコースが細胞内に取り込まれる。また、その一部は、そのまま基底膜に存在するグルコース輸送担体 (GLUT2) によって毛細血管に移行し、門脈を経由して肝臓に運ばれる¹⁷⁻¹⁹⁾。

STZ ラットは、膵 β 細胞に特異的に作用する Streptozotocin の薬剤を用いて、insulin-deficient となり、高血糖の状態を示す糖尿病モデル動物である。今回の STZ ラットの体重も低値であり、著しい高血糖を示した。一方、自然発症 2 型糖尿病の GK ラットの体重は STZ ラットより重く、血糖は低値であった。また、GK ラットの血糖は、Control ラットより高値であり、緩やかな高血糖を示した。したがって、STZ ラットは著し

い体重の低下と高血糖を示し、GK ラットでは比較的緩やかな体重の低下と高血糖を示した。

小腸の灌流実験で Control ラットは、上腸間膜動脈側のグルコース濃度が 60mg/dl と 300mg/dl の場合を比較すると、グルコース濃度が高いと門脈に流出するグルコース量が低下し、小腸からの吸収量の減少を認めた。これは、動脈側のグルコース濃度が増加すると、小腸からのグルコース吸収が抑制される Mokuda ら²⁰⁾の成績と一致している。また、動脈側のグルコース濃度が 300mg/dl の高血糖の状態になると、管腔内のグルコースが、消化管粘膜から取り込まれ血管内に輸送されることが抑制されると考えられる。しかしながら、Control ラットで認めた小腸からのグルコース吸収の抑制は、STZ と GK ラットでは認めなかった。STZ ラットでは、動脈側のグルコース濃度が 60mg/dl から 300mg/dl へと上昇すると、吸収の抑制は全く認められず、小腸からのグルコース吸収は逆に著しく増加した。STZ ラットでは、小腸の GLUT2 が増加して、グルコース吸収が増加している報告が多くある^{1, 2, 21)}。また、Miyamoto ら²²⁾の報告では、streptozotocin 投与 5 日後の STZ ラットでは、SGLT1 の mRNA 量には変化がなかったが、GLUT2 の mRNA 量が増加していた。今回の STZ ラットも GLUT2 の増加、そして、著しい高血糖により、小腸からのグルコース吸収の調節機構に異常をきたしていると推測される。また、糖尿病ラットの腸からの糖輸送担体の増加は、インスリン治療によって改善する^{23, 24)}ので、血糖のレベルによって糖輸送担体の発現が調節されていることも推測される。よって、小腸からのグルコース吸収には、体内の血糖の状態が非常に重要なことがわかる。

一方、GK ラットでは、動脈側のグルコース濃度が 60mg/dl から 300mg/dl へと上昇しても、小腸からのグルコース吸収量には全く変化がなかった。streptozotocin 投与 30 日以上 STZ ラットでは、高血糖により GLUT2 の増加に加え、週齢が増すごとに SGLT1 も増加²²⁾している。また、肥満を伴うが、GK ラットと同じく 2 型糖尿病モデル動物である OLETF ラットでは、キシロース負荷試験で対照群に比べ明らかに吸収能が高く、SGLT1 の発現が亢進²⁾していた。したがって、GK ラットでも、高血糖の影響により GLUT2 の増加に加え、さらに SGLT1 の増加が、腸管におけるグルコース吸収に関与しているものと考えられる。しかし、糖輸送担体が増加しているのであれば、今回の実験で GK ラットでも、小腸からのグルコース吸収量が増加することが考えられるが、その増加は確認されなかった。

動脈側のグルコース濃度が 60mg/dl では、STZ と GK ラットともに Control ラットと有意な差を認めな

った。また、動脈側のグルコース濃度が 60mg/dl の場合、STZ ラットでは、管腔内へのグルコース注入後のグルコース吸収動態では低値であった。Gomez-Zubeldia ら¹⁵⁾の報告では、動脈のグルコース濃度より門脈に流出してきたグルコース濃度は低い傾向であり、動脈から門脈までの組織内で消費している可能性²⁵⁾が示唆されている。さらに、上皮細胞自体の機能維持に必要なエネルギー産生のかなりの部分が、動脈の基底膜から上皮細胞内に取り込まれている²⁶⁾ことも報告されている。今回の実験では、それぞれのラットを 24 時間絶食したが、糖尿病の STZ と GK ラットでは、飽食状態でもインスリン不足やインスリン抵抗性などの因子により、体内で糖質がエネルギーとして利用されず、エネルギー不足に陥っていることが考えられ、STZ や GK ラットのグルコース吸収量の増加が確認されなかったことは、小腸の組織内でグルコースの消費が STZ や GK ラットでは、著明であった可能性も推測される。特に、著しい高血糖を示す STZ ラットでは、動脈側のグルコース濃度が 60mg/dl と低濃度の場合では、小腸からのグルコースの吸収あるいは消費の亢進が推測される。

以上の成績より、insulin-deficient の STZ ラット、及び自然発症の GK ラットともに、動脈側のグルコース濃度が高濃度であることによる小腸からのグルコース吸収の抑制がなく、グルコース吸収機構に異常が生じている可能性が示唆された。また、著しい高血糖を示す STZ ラットでは、動脈側のグルコース濃度が増加しても、小腸からのグルコース吸収は増すことが示された。そして、緩やかな高血糖の GK ラットは、動脈側のグルコース濃度が増加してもグルコース吸収量には変化がなかった。よって、耐糖能異常の状態によりグルコース吸収量が異なり、これらが高血糖の原因の一部だと示唆された。

ま と め

streptozotocin 投与で高血糖を示す STZ ラットと、自然発症 2 型糖尿病モデル動物の GK ラットを用いて、小腸からのグルコース吸収について検討した。Control, STZ 及び GK ラットを絶食後、上腸間膜動脈のグルコース濃度を 60mg/dl, 300mg/dl に調整し、20 分間の前灌流後、管腔内灌流液の 3% グルコースを十二指腸から 30 分間灌流した。門脈より流出した灌流液のグルコース濃度を測定し、前灌流から増加した分を小腸から吸収されたグルコース量として算出した。

Control ラットでは、動脈側のグルコース濃度が上昇すると、小腸からのグルコース吸収は明らかに減少した。しかし、STZ ラットでは、動脈側のグルコース濃度が増加しても、小腸からのグルコース吸収は、減少

せずに有意に増加した。また、GK ラットでは、動脈側のグルコース濃度が増加しても、小腸からのグルコース吸収の増減はなく、全く変化がなかった。

これらの成績より、insulin-deficient の STZ ラット、及び自然発症の GK ラットともに、小腸からのグルコース吸収機構に異常が生じている可能性が示唆され、高血糖は、吸収機構の機能不全が原因の一部だと考えられる。

謝 辞

本研究に際し、御指導御教示いただいた池田病院 宇佐美勝先生、鈴鹿医療科学大学保健衛生学部医療栄養学科 助教授 三浦俊宏先生に深謝致します。

文 献

- 1) Vinnik, I. E., Kern, F. and Sussman, K. M. : The effect of diabetes mellitus and insulin on glucose absorption by the small intestine in man, *J. Lab. Clin. Med.*, **66**, 131-137 (1965)
- 2) Fujita, Y., Kojima, H. and Hidaka, H. : Increased intestinal glucose absorption and postprandial hyperglycaemia at the early step of glucose intolerance in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty Rats, *Diabetologia*, **41**, 1459-1466 (1998)
- 3) Abumrad, N. N., Cherrington, A. D., Williams, P. E., Lacy, W. W. and Rabin, D. : Absorption and disposition of a glucose load in the conscious dog, *Am. J. Physiol.*, **242**, E398-E406 (1982)
- 4) Lang, V., Vaugelade, P., Bernard, F., Darcy-Vrillon, B., Alamowitch, C., Slama, G., Duee, P. H. and Bornet, F. R. : Euglycemic hyperinsulinemic clamp to assess posthepatic glucose appearance after carbohydrate loading. I. Validation in pigs, *Am. J. Clin. Nutr.*, **69**, 1174-1182 (1999)
- 5) Capaldo, B., Gastaldelli, A., Antonello, S., Auletta, M., Pardo, F., Ciociaro, D., Guida, R., Ferrannini, E. and Sacca, L. : Splanchnic and leg substrate exchange after ingestion of a natural mixed meal in humans, *Diabetes*, **48**, 958-966 (1999)
- 6) Basu, A., Busu, R., Shah, P., Vella, A., Johnson, C. M., Jensen, M., Nair, K. S., Schwenk, W. F. and Rizza, R. A. : Type 2 diabetes impairs splanchnic uptake of glucose but does not alter intestinal glucose absorption during enteral glucose feeding : additional evidence for a defect in hepatic glucokinase activity, *Diabetes*, **50**, 1351-1362 (2001)
- 7) Saffrey, M. J. and Burnstock, G. : Growth factors

and the development and plasticity of the enteric nervous system, *Journal of the Autonomic Nervous System*, **49**, 183-196 (1994)

8) C-Liang, H. E., Edy, E. S. and Christopher, D. F. : Loss of interstitial cells of cajal and inhibitory innervation in insulin-dependent diabetes, *Gastroenterology*, **121**, 427-434 (2001)

9) Breuer, H. W. : Review of acarbose therapeutic strategies in the long-term treatment and in the prevention of type 2 diabetes, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **41**, 421-440 (2003)

10) Sels, J. P., Huijberts, M. S. and Wolffenbuttel, B. H. : Miglitol, a new alpha-glucosidase inhibitor, *Expert Opin. Pharmacother.*, **1**, 149-156 (1999)

11) Campbell, L. K., Baker, D. E. and Campbell, R. K. : Miglitol : assessment of its role in the treatment of patients with diabetes mellitus, *Ann. Pharmacother.*, **34**, 1291-1301 (2000)

12) Yee, H. S. and Fong, N. T. : A review of the safety and efficacy of acarbose in diabetes mellitus, *Pharmacotherapy*, **16**, 792-805 (1996)

13) Giddings, S. J., Orland, M. J., Weir, G. C., Bonner-Weir, S. and Permutt, M. A. : Impaired insulin biosynthetic capacity in a rat model for non-insulin-dependent diabetes. Studies with dexamethasone, *Diabetes*, **34**, 235-240 (1985)

14) 森 豊, 池田義雄 : 動物モデルからの糖尿病アプローチ, 糖尿病カレントレビュー/坂本信夫, 兼子俊男監修, pp.269-300 (1991) 医歯薬出版, 東京

15) Gomez-Zubeldia, M. A., Roper, F. and Sanchez-Casas, P. : The effect of acarbose on the intestine metabolism of glucose in vitro, *Acta. Diabetol.*, **30**, 85-88 (1993)

16) Levin, S. R., Phelevanian, M. Z. and Lavee, A. E. : Secretion of insulinotropic factor from isolated, rat intestine, *Am. J. Physiol.*, **236**, 710-720 (1979)

17) Philpott, D. J., Butzner, J. D. and Meddings, J. B. : Regulation of intestinal glucose transport, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **70**, 1201-1207 (1992)

18) Nicholls, T. J., Leese, H. J. and Bronk, J. R. : Transport and metabolism of glucose by rat small intestine, *Biochem. J.*, **212**, 183-187 (1983)

19) Shirazi-Beechey, S. P. : Symposium on 'Glucose transporters in the control of metabolism', *Proceedings of the Nutrition Society*, **55**, 167-178 (1996)

20) Mokuda, O., Sakamoto, Y., Ikeda, T. and Mashida, H. : Direct inhibitory effect of high glucose

in mesenteric artery on glucose absorption from isolated perfused rats intestine, *Ann. Nutr. Metab.*, **33**, 330–332 (1989)

21) Ferraris, R. P. and Vinnakota, R. R. : Intestinal nutrient transport in genetically obese mice, *Am. J. Clin. Nutr.*, **62**, 540–546 (1995)

22) Miyamoto, K., Hase, K., Taketani, Y., Minami, H., Oka, T., Nakabou, Y. and Hagihira, H. : Diabetes and glucose transporter gene expression in rat small intestine, *Biochemical and biophysical research communications*, **181**, 1110–1117 (1991)

23) Kurokawa, T., Hashida, F., Kawabata, S. and Ishibashi, S. : Evidence for the regulation of small intestinal Na⁺/glucose cotransporter by insulin,

Biochem. Mol. Biol. International., **37**, 33–38 (1995)

24) Boyer, S., Sharp, P. A., Dabenam, E. S., Baldwin, S. A. and Srai, K. S. : Streptozotocin diabetes and the expression of GLUT1 at the brush border and basolateral membranes of intestinal enterocytes, *FEBS. Let.*, **396**, 218–222 (1996)

25) Tormo, M. A., Gomez–Zubeldia, M. A., Ropero, F., Munoz–Casillas, M., Moreno, J. C. and Campillo, J. E. : Experimental streptozotocin–induced diabetes and intestinal glucose metabolism in the rats, *in vivo* and *in vitro*, *Acta. Diabetol.*, **32**, 182–186 (1995)

26) 清水 誠, 薩 秀夫, 小川暢祐 : 腸管上皮細胞, *日本臨牀*, **55**, 225–229 (1997)

(受付 : 平成 18 年 11 月 8 日, 受理 : 平成 19 年 8 月 18 日)