



タウリンの糖尿病性腎症進展抑制効果とその機序

姜, 青雲

(Citation)

神戸大学医学部紀要, 62(3/4):119-126

(Issue Date)

2002-03

(Resource Type)

departmental bulletin paper

(Version)

Version of Record

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/00317230>



タウリンの糖尿病性腎症進展抑制効果とその機序

姜 青 雲

神戸大学大学院医学系研究科応用分子医学講座

糖尿病代謝・消化器・腎臓内科

(指導：春日 雅人教授)

連絡先：姜 青雲

神戸大学大学院医学系研究科 応用分子医学講座

糖尿病代謝・消化器・腎臓内科学

Tel : (078)382-5861

Fax: (078)382-2080

(平成14年1月11日受付)

要 約

タウリンは抗酸化作用を有する内因性浸透圧調節物質である。本研究では、タウリンの腎症進展抑制効果とその機序を解明する目的で、ストレプトゾトシン糖尿病モデルラットを使用しタウリン経口投与の高血糖関連代謝異常に及ぼす影響を検討した。糖尿病群 (n=7) では、3ヶ月目以降、正常対照群 (n=5) に比較して尿中蛋白排泄量が増加したが、糖尿病にタウリンを投与した群 (1%タウリン飲水, n=5) では、ほぼ対照群レベルまで抑制された。糖尿病群で増加した糖化反応中間体である3-デオキシグルコソン (3DG) の血中レベルは、タウリン投与によって減少傾向を示したが有意ではなかった。糖尿病群において腎皮質組織中のポリオール代謝産物は増加したが、タウリン含量は逆に著減していた。タウリン経口投与によって、組織中タウリンの枯渇は完全に予防されたが、ソルビトール蓄積の抑制は部分的に留まり、フルクトース含量は高値のままであった。免疫組織学的解析では、糖尿病性腎症の特徴である糸球体メサンギウム領域フィブロネクチン蓄積がタウリン投与によって抑制されることが示された。これらの結果から、タウリンの糖尿病性腎症進展抑制作用は、糖化反応産物形成阻害やポリオール代謝是正の効果は部分的で、むしろタウリン自身の枯渇を予防することによってと考えられ、その抗酸化作用などの回復で腎糸球体での組織変化が防止される可能性が示唆された。

緒 言

糖尿病腎症の重症度は糖尿病患者の予後に大きく関与する。大規模臨床研究によって、持続する高血糖が糖尿病腎症の進展を促進することが示された¹⁻³⁾。高血糖による糖尿病腎症進展の機序として、蛋白質の糖化反応、ポリオール代謝亢進および酸化ストレスなどの関与が注目されている⁴⁻¹⁰⁾。蛋白質の糖化反応は、グルコースが生体内の蛋白質と非酵素的に反応し、3-デオキシグルコソン (3DG) のような高反応性の中間体の形成を経て、種々の糖化反応終末産物 (AGEs) の形成に至る反応の総称で、これらの中間体やAGEsが生体内の細胞傷害を引き起こす可能性が示唆されている^{11, 12)}。一方、ポリオール代謝は、グルコースからソルビトール、そしてフルクトースの形成に至る2段階の反応で糖尿病ではこの代謝が亢進している。ソルビトールの蓄積は細胞内の浸透圧を上昇させることが知られている^{13, 14)}。最近、この浸透圧上昇による細胞機能障害メカニズムの一つとして、タウリンのような他の浸透圧調節物質の細胞内レベルが代償的に減少してその作用低下を来すことも寄与している可能性が示唆されている。これに関して、Stevensらは糖尿病ラットの坐骨神経ではソルビトール蓄積に対して鏡像的にタウリン減少が起こっていることを報告しているが¹⁵⁾、腎組織については検討されていない。

タウリンは、内因性の浸透圧調節物質であるとともに抗酸化作用などの生物活性を有する含硫アミノ酸で、種々の臓器保護作用が報告されている¹⁶⁻¹⁹⁾。糖尿病性腎症に関しては、Trachtmanらによってタウリンを糖尿病ラットに投与すると腎組織の過酸化脂質形成の

キーワード：糖尿病性腎症, タウリン, ポリオール代謝

抑制に伴って尿蛋白排泄量が著明に減少することが報告されている²⁰⁾。本研究では、このタウリンの腎症進展抑制効果の機序を解明する目的で、ストレプトゾトシン糖尿病モデルラットを使用し、生体内の糖化反応や腎組織中のポリオール代謝に及ぼすタウリン経口投与の影響を検討した。また、糖尿病に伴う腎糸球体組織の変化に対するタウリン経口投与の効果も免疫組織化学的手法で検討した。

方 法

1. 試薬

タウリンは和光化学工業（大阪）から購入した。他の試薬も特別な記載がなければ和光化学工業の試薬である。

2. 実験動物

6週齢のSprague-Dawley系雄性ラットに、ストレプトゾトシン (STZ) を尾静脈より静注して糖尿病ラットを作製し、任意にタウリン非投与の糖尿病群 (n=7) とタウリン投与糖尿病群 (n=5) に分類した。同週齢の非糖尿病ラットを対照群 (n=5) として用いた。タウリンは、飲水中に1%w/vの濃度で混じり経口投与した。血漿グルコース値はグルコースオキシダーゼ法²¹⁾、糖化ヘモグロビンはボロン酸アフィニティカラム（生化学工業）を用いてそれぞれ測定した。毎月、各ラットの24時間尿を蓄尿し、蛋白排泄量をBradford法²²⁾を用いて測定した。

3. 血漿3DG濃度の測定

STZ静注後6カ月の各動物について糖化反応中間体3DGの血漿レベルを既報告のHPLCによる特異的定量法によって測定した²³⁾。簡潔に述べると、各ラットの血漿1mlを2,3-ジアミノナフタレンと反応させ、3DGを安定な誘導体に変換してHPLCで定量する方法である。

4. 糖化反応による蛋白質架橋形成に及ぼすタウリンの効果

リゾチーム（生化学工業）をモデル蛋白質として糖化反応による蛋白質架橋形成がタウリンによって阻害されるかどうかをin vitroで検討した。リゾチーム (10mg/ml) をリン酸緩衝液 (0.1M, pH7.4) 中で、10mMの3DGと37℃で4週間インキュベーションした。このインキュベーションは、タウリン10mMあるいは100mMを添加した場合としない場合とで行い、インキュベーション終了後、リン酸緩衝液に対して24時間透析して3DGおよびタウリンを除去した。リゾチームの蛋白質分子間架橋形成の評価は、15% SDS-PAGEによってポリマー形成の程度によって行った。

5. 腎皮質のポリオール代謝産物含量の測定

STZ静注後6カ月の糖尿病ラットと対照群ラットの腎皮質を摘出してホモジェナイズし、Tomiya²⁴⁾らの方法に準じてHPLC (NANOSPACE SI-1 system, Shiseido Co., Ltd., Tokyo) を使用してグルコース、フルクトース、ソルビトールの含量を測定した。移動相は、0.3 M NaOHで0.1ml/minの流速で分離し、pulsed amperometric detector (Model 2016) で検出した。それぞれの含量は、当該ピークと内部標準由来のピークとの面積比が正比例することを利用して検量線から計算した。

6. 腎皮質組織タウリン含量の測定

腎皮質組織中のタウリン含量は、ホモジネートの上清をトリクロロ酢酸で脱蛋白した後、アミノ酸分析機 (Hitachi model 835, Hitachi Ltd., Tokyo) を使って測定した。

7. 腎皮質の免疫組織化学染色

各群ラットの腎皮質組織に対して、抗ラットフィブロネクチン抗体 (Calbiochem-Novabiochem Corporation, La Jolla, CA) を用いて免疫組織化学染色をストレプトアビジン-ビオチン法 (universal immunoperoxidase kit, Lipshaw, Pittsburgh, PA) によって施行した。

7. 統計学的処理

データはmean±SDで表し、群間の比較はWelch's tあるいはStudent's t検定によって行った。

結 果

1. 実験動物プロフィールおよび24時間尿中蛋白排泄量

Table 1にSTZ静注前と静注後6ヶ月の実験動物の体重、血糖値、糖化ヘモグロビン値を示した。いずれも、前値は各群間で有意差はなかった。6ヶ月後、糖尿病群では、対照群に比較して有意な体重増加の抑制と血糖値および糖化ヘモグロビン値の増加が認められたが、タウリン投与の有無はこれらの値に影響を与えなかった。24時間尿中蛋白排泄量は、STZ静注後3ヶ月以降、対照群に比較して糖尿病群で有意に増加した (STZ静注後6ヶ月で、 11.9 ± 3.1 vs. 29.0 ± 11.3 mg/24h, $p < 0.001$, Fig.1)。タウリン経口投与によって、この糖尿病ラットの尿中蛋白排泄量増加は有意 ($p < 0.01$) に抑制された (13.7 ± 3.5 mg/24h)。

2. ラット血漿中の3DG濃度

STZ静注後6ヶ月後の各群の血漿中3DG濃度は、正常対照群 (136 ± 64 nM) に比較して、糖尿病群ラットでは 313 ± 44 nMと有意 ($p < 0.001$, Fig.2) に高値を示した。タウリン投与は、この糖尿病による血漿3DG値上昇に対して部分的な抑制傾向を示したが、 ($247 \pm$

Table 1. 実験動物プロフィール

	正常対照群 (n=5)	糖尿病群 (n=7)	タウリン投与 糖尿病群 (n=5)
体重(g)			
前	339±14	348±12	350±17
6ヶ月後	735±19	336±26*	340±25*
血糖値(mg/dl)			
前	95±22	88±4.3	96±16
6ヶ月後	97±17	427±49*	416±50*
糖化ヘモグロビン(%)			
前	4.1±0.5	4.4±0.4	4.4±0.47
6ヶ月後	4.3±0.4	13.6±1.9*	14.7±1.3*

*p<0.01 vs. 正常対照群

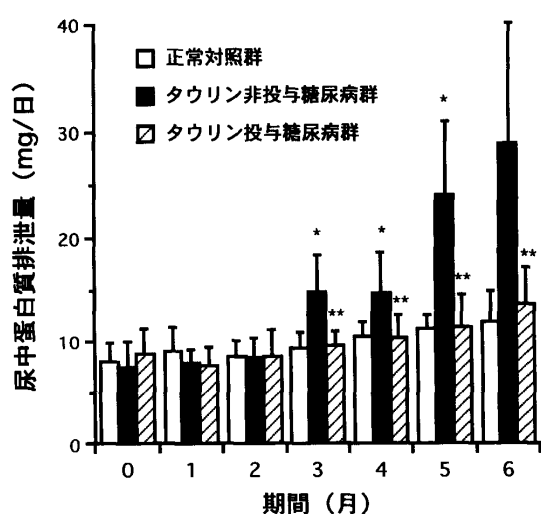


Fig.1 ラット 24 時間尿中蛋白排泄量

STZ 静注後 3 ヶ月以降, 24 時間尿中蛋白排泄量は対照群に比較して糖尿病群で有意に増加した。タウリン経口投与によって, この糖尿病ラットの尿中蛋白排泄量増加は有意に抑制された。

*p<0.01 vs. 正常対照群, **p<0.05 vs. タウリン非投与糖尿病群

79 nM), 統計学的に有意ではなかった。

3. リゾチームの重合化に及ぼすタウリンの効果

リゾチームは, 3-DG とのインキュベーションで重合化し二量体や三量体が形成されることが SDS-PAGE 解析によって確認された (Fig. 3), タウリンは, このリゾチームの架橋形成を用量依存性に阻害した。

4. ラット腎皮質におけるポリオール代謝産物およびタウリンの含量

Table 2 に示すように糖尿病群の腎皮質におけるグルコース, ソルビトール, フルクトースの含量は対照群と比較して, いずれも有意 (p<0.001) に増加した。タウリン経口投与は, グルコースとフルクトース含量にはほとんど影響しなかったが, ソルビトール含量は

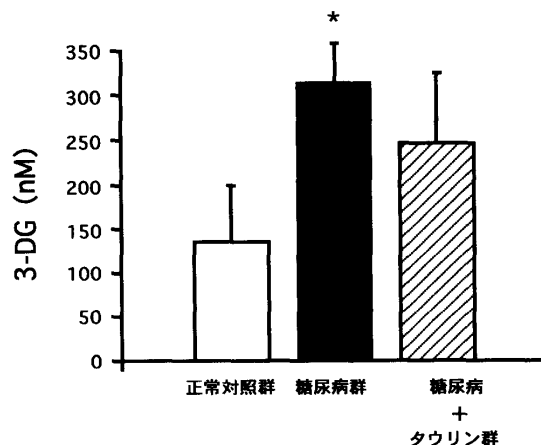


Fig.2 ラット血漿中の3DG濃度

STZ 静注後 6 ヶ月後の血漿 3DG 濃度は, 正常対照群に比較して糖尿病群ラットでは有意に高値を示したが, タウリン投与による抑制は統計学的には有意ではなかった。

*p<0.001 vs 正常対照群

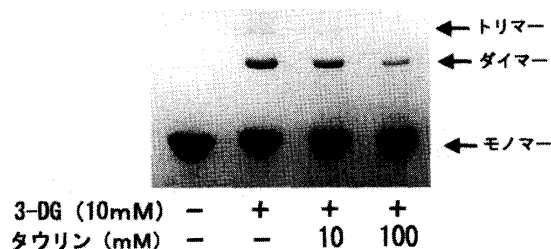


Fig.3 糖化反応中間対3DGによるリゾチーム重合化に及ぼすタウリンの効果

リゾチーム (10 mg/ml) と 3DG (10mM) を 4 週間インキュベーションしたところ, ダイマーおよびトリマー形成を認めた。タウリンを添加しておくとその用量依存性にリゾチーム重合化が阻害された。

Table 2. 腎皮質のポリオール代謝産物およびタウリン含量

	正常対照群 (nmol/g 組織) (n=5)	糖尿病群 (n=7)	タウリン投与 糖尿病群 (n=5)
ポリオール代謝産物			
グルコース	1880±590	21920±4840	20210±1330
ソルビトール	94±14	383±31*	195±8**
フルクトース	18±12	106±40*	105±39
タウリン	4800±810	2130±330*	6850±2020**

*p<0.001 vs. 正常対照群, **p<0.001 vs. 糖尿病群

有意 (p<0.001) な減少を認めた。しかし, 対照群のレベルまでには低下しなかった。

糖尿病群では対照群と比較すると腎皮質のタウリン含量が有意 (p<0.001) に低下していた。タウリンの

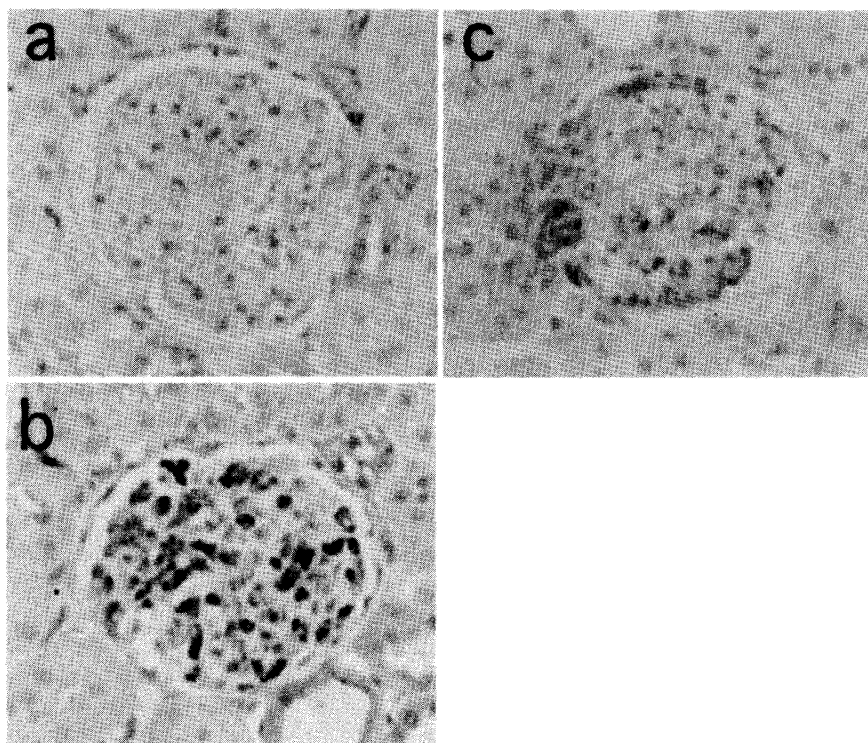


Fig.4 ラット腎皮質の免疫組織化学的解析

STZ静注後6ヶ月後の各群のラットの腎皮質組織に対して抗フィブロネクチン抗体を使用した免疫組織化学的検討を行った。(a) 正常対照群, (b) タウリン非投与糖尿病群, (c) タウリン投与糖尿病群, 糖尿病群では, メサンギウム領域のフィブロネクチンに対する免疫染色が増強したが, タウリン投与によってその強度は減少した。

経口投与は, この枯渇した腎皮質のタウリン含量を回復させ, むしろ, 正常レベルより高値を示すに至った。

5. ラット腎皮質の免疫組織化学的解析

糖尿病ラットの腎系球体における免疫組織化学的検討では, メサンギウム領域において細胞外マトリックスの代表的構成成分であるフィブロネクチンに対する抗体による免疫染色が増強していたが, タウリン投与によってその免疫染色強度は減少した (Fig.4)。

考 察

今回, 糖尿病ラットの腎皮質組織ではタウリン含量が有意に低下することが示された。その機序の一つとして, ポリオール代謝産物のソルビトール蓄積による組織内浸透圧上昇に対して, タウリンのような他の浸透圧調節物質が代償的に減少することが考えられる。Stevensらのガスクロマトグラフィーを使った坐骨神経の検討では, 糖尿病組織中のタウリン含量は, ソルビトール含量の増加に対して鏡像的に減少していることが示されている¹⁵⁾。一方, 今回の腎皮質組織に関するHPLC法による定量でも, 糖尿病において有意なソルビトール含量増加とタウリンの減少が認められた。

しかし, 上記の神経組織とは異なり, タウリン含量の減少量は, ソルビトールの増加量に比較してその変化量が著明に大きく, 単純な浸透圧調節だけでは説明がつかず, 他のメカニズムも関与する可能性が示唆された。例えば, 細胞内タウリン含量維持に働いているタウリントランスポーターとの関連で, 高糖濃度条件下で培養したヒト網膜色素上皮細胞ではタウリントランスポーター活性が抑制されていることがStevensらによって示されている²⁵⁾。腎皮質を構成する細胞でも, 同様な機序が働いているかどうかは今後の課題である。

今回の糖尿病ラットでの検討結果では, 糖尿病に伴って枯渇した腎皮質

タウリン含量はタウリンの経口投与によって容易に補充され, 正常レベル以上にまで増加した。それに伴ない, 蛋白尿排泄量が抑制されることも確かめられた。糖尿病性腎症の成因として, 蛋白質の糖化反応やポリオール代謝の亢進が提唱されている⁴⁻⁹⁾。蛋白質は糖化されると, 分子間に架橋形成が生じることが知られている。今回のin vitro実験でもリゾチームが3DGとのインキュベーションで有意な重合化を来すことが確認され, タウリンがその重合化に対して阻害作用を有することが示された。この蛋白質重合化阻害作用の詳細なメカニズムを解明することが, 今回のタウリンによる腎症進展抑制作用の機序解明に重要な情報を提供するかもしれない。一方, in vivo実験では, 糖尿病ラットで増加する血中3DGレベルは, タウリン経口投与によって部分的に抑制されたが有意な減少ではなく, この3DGレベル自体を抑制する効果がタウリン作用の主要メカニズムとは考えにくい。ポリオール代謝経路と糖尿病合併症との関連には多くの仮説が提唱されている。そのひとつは, ソルビトール蓄積による浸透圧仮説である^{13, 14)}。今回の結果では, 糖尿病ラットにタウリンを経口投与すると, 腎皮質のソルビトール含量は有意に低下したが, 逆に, タウリン自身の増

加量が著しく多かったため、組織の総浸透圧物質含量としては抑制されていない。次に、ポリオール代謝経路の最終産物であるフルクトースは、グルコースより蛋白質を糖化する活性が強いことが知られているが、タウリン経口投与は腎皮質組織中のフルクトース含量に有意な変化を来さなかった。

これらの結果を考慮すると、タウリン投与の効果は、蛋白質糖化反応産物の形成抑制効果やポリオール代謝関連異常の是正によるものではなく、むしろ、糖尿病によって起こるタウリン自体の枯渇を予防したことに起因することが示唆される。このタウリン含量の回復が今回のin vitro実験のように組織での糖化反応を抑制する可能性も考えられる。また、タウリンは抗酸化作用を有することが知られているが¹⁶⁻¹⁸⁾、腎疾患との関連ではage-related progressive renal fibrosis²⁶⁾や puromycin aminonucleoside nephropathy²⁷⁾といった動物モデルがタウリン投与によって腎障害進展が抑制されたという報告がある。いずれのモデルも酸化ストレスが病態に関連しているといわれており、タウリンの抗酸化作用としての効果が示唆される。本研究での免疫組織学的解析では、糖尿病に特徴的な腎糸球体組織学的変化である細胞外マトリックスのフィブロネクチン増加がタウリン投与によって抑制された。この糖尿病の腎糸球体における細胞外マトリックスの蓄積にはTGF- β が重要な役割をしていることが知られているが²⁸⁾、活性酵素が腎糸球体のメサンギウム細胞に対してTGF- β の発現を誘導することが培養細胞実験で報告されている²⁹⁾。これらの結果を合わせると、タウリンの効果には糖尿病によって生じた腎皮質組織内の酸化ストレスを抑制してTGF- β 発現に伴う細胞外マトリックス産生を抑制することが少なくとも一部関与していると考えられる。

今回、タウリンの経口投与が糖尿病モデルラットの腎皮質組織中で枯渇するタウリン自身を補充することができ、それに伴い、糖尿病による蛋白尿排泄量増加と腎組織の形態学的変化の抑制という効果が得られた。これは、糖尿病性腎症に対する今後の薬物療法を考える上で有用な知見と考えられる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御高閲を賜りました春日 雅人教授に深謝致します。また、この研究に際して御協力、御指導頂きました宮田 哲先生に謝意を表します。

文 献

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 329:977-986, 1993.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 352:837-853, 1998.
3. Ohkubo, Y., Kishikawa, H., Araki, E., Miyata, T., Isami, S., Motoyoshi, S., Kojima, Y., Furuyoshi, N., Shichiri, M.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 28:103-117, 1995.
4. Brownlee, M., Cerami, A., Vlassara, H.: Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N. Engl. J. Med.* 318:1315-1321, 1988.
5. Vlassara, H., Striker, L.J., Teichberg, S., Fuh, H. Li, Y.M., Steffes, M.: Advanced glycation end products induce glomerular sclerosis and albuminuria in normal rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91:11704-11708, 1994.
6. Cohen, M.P.: Aldose reductase, glomerular metabolism, and diabetic nephropathy. *Metabolism.* 35:55-59, 1986.
7. Shah, V.O., Dorin, R.I., Sun, Y., Braun, M., Zager, P.G.: Aldose reductase gene expression is increased in diabetic nephropathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82:2294-2298, 1997.
8. Kikkawa, R., Umemura, K., Haneda, M., Arimura, T., Ebata, K., Shigeta, Y.: Evidence for existence of polyol pathway in cultured rat mesangial cells. *Diabetes.* 36:240-243, 1987.
9. Williamson, J.R., Chang, K., Frangos, M., Hasan, K.S., Ido, Y., Kawamura, T., Nyengaard, J.R., van den, Enden. M., Kilo, C., Tilton, R.G.: Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. *Diabetes.* 42:801-813, 1993.

10. Nishikawa, T., Edelstein, D., Du, X.L., Yamagishi, S., Matsumura, T., Kaneda, Y., Yorek, M.A., Beebe, D., Oates, P.J., Hammes, H. P., Giardino, I., Brownlee, M.: Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*. 404:787-790, 2000.
11. Che, W., Asahi, M., Takahashi, M., Kaneto, H., Okado, A., Higashiyama, S., Taniguchi, N.: Selective induction of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor by methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in rat aortic smooth muscle cells. The involvement of reactive oxygen species formation and a possible implication for atherogenesis in diabetes. *J. Biol. Chem.* 272:18453-18459, 1997.
12. Yan, S. D., Schmidt, A.M., Anderson, G.M., Zhang, J., Brett, J., Zou, Y.S., Pinsky, D., Stern, D.: Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J. Biol. Chem.* 269:9889-9897, 1994.
13. Thomas, T.P., Porcellati, F., Kato, K., Stevens, M.J., Sherman, W.R., Greene, D.A.: Effects of glucose on sorbitol pathway activation, cellular redox, and metabolism of myo-inositol, phosphoinositide, and diacylglycerol in cultured human retinal pigment epithelial cells. *J. Clin. Invest.* 93:2718-2724, 1994.
14. Burg, M.B., Kador, P.F.: Sorbitol, osmoregulation, and the complications of diabetes. *J. Clin. Invest.* 81:635-640, 1988.
15. Stevens, M.J., Lattimer, S.A., Kamijo, M., Van, Huysen. C., Sima, A.A., Greene, D.A.: Osmotically-induced nerve taurine depletion and the compatible osmolyte hypothesis in experimental diabetic neuropathy in the rat. *Diabetologia*. 36:608-614, 1993.
16. Huxtable, R.J.: Physiological actions of taurine. *Physiol. Rev.* 72:101-163, 1992.
17. Devamanoharan, P.S., Ali, A.H., Varma, S.D.: Oxidative stress to rat lens in vitro: protection by taurine. *Free. Radic. Res.* 29:189-195, 1998.
18. You, J.S., Chang, K.J.: Effects of taurine supplementation on lipid peroxidation, blood glucose and blood lipid metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Adv. Exp. Med. Biol.* 442:163-168, 1998.
19. Uchida, S., Nakanishi, T., Kwon, H.M., Preston, A.S., Handler, J.S.: Taurine behaves as an osmolyte in Madin-Darby canine kidney cells. Protection by polarized, regulated transport of taurine. *J. Clin. Invest.* 88:656-662, 1991.
20. Trachtman, H., Futterweit, S., Maesaka, J., Ma, C., Valderrama, E. Fuxhs, A., Tarectecan, A.A., Rao, P. S., Sturman, J.A., Boles, T.H., Fu, M. X., Baynes, J.: Taurine ameliorates chronic streptozocin-induced diabetic nephropathy in rats. *Am. J. Physiol.* 269:F429-438, 1995.
21. Ueda, H., Ikegami, H., Yamato, E., Fu, J., Fukuda, M., Shen, G., Kawaguchi Y., Takekawa, K., Fujioka, Y., Fujisawa, T., Nakagawa, Y., Hamada, Y., Shibata, M., Ogiwara, T.: The NSY mouse: a new animal model of spontaneous NIDDM with moderate obesity. *Diabetologia*. 38:503-508, 1995.
22. Bradford, M.: A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principal of protein-dye binding. *Ann. Biochem.* 72:248-254, 1976.
23. Yamada, H., Miyata, S., Igaki, N., Yatabe, H., Miyauchi, Y., Ohara, T., Sakai, M., Shoda, H., Oimomi, M., Kasuga, M.: Increase in 3-deoxyglucosone levels in diabetic rat plasma, Specific in vivo determination of intermediate in advanced Maillard reaction. *J. Biol. Chem.* 269:20275-20280, 1994.
24. Tomiya, N., Suzuki, T., Awaya, J., Mizuno, K., Matsubara, A., Nakano, K., Kurono, M.: Determination of monosaccharides and sugar alcohols in tissues from diabetic rats by high-performance liquid chromatography with pulsed amperometric detection. *Anal. Biochem.* 206 : 98-104, 1992.
25. Stevens, M.J., Hosaka, Y., Masterson, J.A., Jones, S.M., Thomas, T.P., Larkin, D.D.: Down-regulation of the human taurine transporter by glucose in cultured retinal pigment epithelial cells. *Am. J. Physiol.* 277:E760-71, 1999.
26. Cruz, C.I., Ruiz-Torres, P., del-Moral. R.G., Rodriguez-Puyol. M., Rodriguez-Puyol. D.:

- Age-related progressive renal fibrosis in rats and its prevention with ACE inhibitors and taurine. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 278: F122-129, 2000.
27. Trachtman, H., Del-Pizzo, R., Futterweit, S., Levine, D., Rao, P.S., Valderrama, E., Sturman, J.A.: Taurine attenuates renal disease in chronic puromycin aminonucleoside nephropathy. *Am. J. Physiol.* 262:F117-123, 1992.
 28. Yamamoto, T., Nakamura, T., Noble, N.A., Ruoslahti, E., Border, W.A.: Expression of transforming growth factor beta is elevated in human and experimental diabetic nephropathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90:1814-1818, 1993.
 29. Iglesias-de-la-Cruz, M.C., Ruiz-Torres, P., Alcamí, J., Díez-Marques, L., Ortega-Velázquez, R., Chen, S., Rodríguez-Puyol, M., Ziyadeh, F. N., Rodríguez-Puyol, D.: Hydrogen peroxide increases extracellular matrix mRNA through TGF-beta in human mesangial cells. *Kidney Int.* 59:87-95, 2001.

Mechanisms of beneficial effects of taurine on diabetic nephropathy

Qing Yun Jiang

Division of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, Department of Clinical Molecular Medicine,
Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, JAPAN

Abstract

Taurine is an endogenous osmolyte with an antioxidant property. In this study, we investigated the effect of taurine administration on hyperglycemia-related metabolic changes to elucidate the mechanisms of its beneficial action on diabetic nephropathy using streptozotocin-induced diabetic rats. Untreated diabetic rats (n= 7) showed a higher excretion rate in urinary protein 3 months after the induction of diabetes, compared with age-matched control rats (n=5). Taurine supplementation (1% in drinking water) in diabetic rats (n=5) resulted in a significant suppression of the urinary protein excretion to almost control level. This treatment failed to significantly suppress the plasma level of 3-deoxyglucosone, a highly reactive intermediate of the glycation reaction, in diabetic rats. With reference to the content of polyol pathway products and taurine itself in renal cortex, we found an increase in sorbitol and a compensatory reduction of taurine. On the other hand, taurine-treated diabetic rats indicated a complete recovery of taurine content in renal cortex with a partial suppression of sorbitol level. These findings suggested that beneficial action of taurine on diabetic nephropathy was essentially attributable to its preventative effect on the depletion of taurine itself in diabetic renal cortex. As a result, taurine administration suppressed the development of histopathological changes in the tissue with diabetes probably via its versatile actions such as an antioxidant action.