

氏 名 周 薇

授与した学位 博 士

専攻分野の名称 農 学

学位授与番号 博甲第3993号

学位授与の日付 平成21年 9月30日

学位授与の要件 自然科学研究科 生命分子科学専攻

(学位規則第5条第1項該当)

学位論文の題目 Studies on the development of high fat diet-induced obesity and diabetes in ALS mice
(高脂肪食による ALS 系マウスの肥満ならびに糖尿病発症に関する研究)

論文審査委員 教授 国枝 哲夫 教授 近藤 康博 教授 及川 卓郎

学位論文内容の要旨

肥満ならびに糖尿病は生活習慣病として位置付けられ、その発症は遺伝的要因および過食、高カロリー食摂取など様々な環境要因に起因している。糖尿病は肥満によっても惹起されることが知られているが、その発症機序については十分解明されていない。本研究は食餌による肥満誘導とそれに伴う糖尿病発症を明らかにするために、実験的糖尿病モデル動物として岡山大学農学部で開発された ALS 系マウスの雌雄を用い、高脂肪食（40%脂肪含量）を4~20週齢時まで給餌した時の体重、摂餌量、腹腔内脂肪量、血糖値、血中インスリン値、総コレステロール濃度、耐糖能、膵臓・肝臓の組織などについて対照食（AIN-93G 標準飼料）との対比で検討した。

その結果、体重は雌雄とも高脂肪食では5週齢時から有意に高くなり、その差は増大し、20週齢では対照食に比べて雌では1.6倍、雄では1.4倍の値となった。増体に関連して、摂餌量、エネルギー摂取量を検討した結果、摂餌量は雌雄とも高脂肪食と対照食の間に差がみられなかったが、エネルギー摂取量は高脂肪食が有意に高い値を示した。このことから、高脂肪食による体重の増加は高エネルギー量の摂取に起因したことが明らかとなった。腹腔内脂肪量は雌雄ともに週齢に伴って増加し、20週齢の雌では高脂肪食6.0g、対照食1.3g、雄では各々4.3、2.7gとなり、いずれも有意な差が認められた。腹腔内脂肪量はさらに生殖器周囲脂肪、腎周囲脂肪、後腹膜脂肪、腸間膜脂肪に分けて検討した。その結果、雌ではすべての脂肪に、雄では腎周囲脂肪と腸間膜脂肪の重量に有意差がみられた。これらの結果は雌雄ともに高脂肪食によって肥満が誘導されたことを示している。つぎに糖尿病の指標となる血糖値について検討したが、高脂肪食の雄では対照食に比べて5週齢時から有意に高い値となり、8週齢以降その差は増大し、20週齢では各々441.6、123.8mg/dlの値となった。しかし、雌では雄のような高脂肪食による血糖値の上昇はみられなかった。糖尿病の発症率は高脂肪食の雄のみに認められた。発症個体は10週齢で初めて出現し、13、14週齢で半数が、18週齢ですべての個体が発症した。血中インスリン値は20週齢の雌では差はみられなかったが、雄では高脂肪食19.7nl/dl、対照食8.57nl/dlとなり、高脂肪食が有意に高い値を示した。高脂肪食では高血糖と高インスリン血症の症状が認められたことから、インスリン抵抗性が高くなっていることが示唆された。また、高脂肪食では総コレステロール濃度が雌雄とも有意に高い値を示した。さらに、耐糖能試験の結果、特に高脂肪食の雄では耐糖能が著しく低下し、劣ることが明らかとなった。高脂肪食では膵臓量が20週齢時の雄で有意に高い値がみられたことから、この膵組織のラ氏島に着目してその数と面積について定量形態学的に検討した。その結果、高脂肪食の雄ではラ氏島の数と面積はいずれも有意に高い値を示したが、雌では差は認められなかった。高脂肪食の雄で認められた膵組織の変化はインスリンの作用低下に起因して代償機構が働いたものと推察した。肝組織は高脂肪食の雄では14週齢時に脂肪滴が多くみられ、20週齢時には脂肪変性の進行する症状が認められ、これらの組織学的知見は血液生化学的な検討結果を裏づけた。本実験では高脂肪食での血糖値、インスリン値、耐糖能、膵組織像に雌雄の明らかな差異が認められたことから、糖尿病の発症には性ホルモンが関与することが示唆された。

以上、実験的糖尿病モデル動物として開発された ALS 系マウスは雌雄ともに高脂肪食によって肥満が誘導され、雄のみに糖尿病が発症すること、および糖尿病病態は週齢に伴い重篤になることが明らかとなった。

論文審査結果の要旨

本研究は、岡山大学で実験的糖尿病モデル動物として開発したALS系マウスを用い、高脂肪食（40%脂肪含量）による肥満誘導とそれに伴う糖尿病発症の解明を試みたものである。その主な結果は以下の通りである。

体重は雌雄とも高脂肪食では摂餌後1週間目の5週齢時で有意に高くなり、20週齢時では対照食に比べて雌では1.6倍、雄では1.4倍の値となり、その体重増加は高エネルギー量の摂取に起因すること、さらに、高脂肪食では雌雄ともに腹腔内脂肪量が増加し、肥満が誘導されることを明らかにした。糖尿病発症の指標となる血糖値も高脂肪食の雄では5週齢時から有意に高く、18週齢時で400 mg/dlを越える値を示した。しかし、雌では雄のような増加はみられなかった。糖尿病の発症率は高脂肪食の雄のみにみられ、13・14週齢で半数が、18週齢ですべての個体が発症した。高脂肪食の雄では血中インスリン値が有意に高く、高インスリン血症の症状を認めたことから、高脂肪食の雄ではインスリン抵抗性が高くなっていることを示唆した。高脂肪食の雄では総コレステロール濃度も有意に高く、さらに、耐糖能が著しく低下し、劣ることを確かめている。これらの結果から、糖尿病の発症が認められた高脂肪食の雄では糖質、脂質の代謝異常を呈していることを示唆した。つぎに、高脂肪食での20週齢時のラ氏島に着目してその数と面積について定量形態学的に検討した。その結果、高脂肪食の雄ではいずれも有意に高い値を認め、これはインスリンの作用低下のためにインスリン分泌量を増やす代償機構が働いたことによると推察した。肝組織は高脂肪食の雄では週齢に伴い、脂肪変性の進行する症状が認められた。これらの組織学的知見は血液生化学的な検討結果を裏付けた。高脂肪食での血液生化学的ならびに組織学的知見に明らかな雌雄差を認めたことから、ALS系マウスでの糖尿病の発症には性ホルモンが関与する可能性のあることを示唆した。

以上の結果は、実験的糖尿病モデルマウスでの肥満に伴う糖尿病発症を解明する上で重要な知見であると考えられ、当該研究分野の研究に及ぼす影響は大きく、それゆえ、周薇氏は自然科学研究科の博士（農学）の学位を受ける資格があるものと判定した。