



Title	糖尿病ラットにおける高脂血症発症の機序：小腸ACAT活性増加とインスリン及びメリナミド投与の効果
Author(s)	松原，謙二
Citation	大阪大学，1988，博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36492">https://hdl.handle.net/11094/36492</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"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	まつ 松	ばら 原	けん 謙	じ 二
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8 4 1 4	号	
学位授与の日付	昭和 63 年 12 月 26 日			
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当			
学位論文題目	糖尿病ラットにおける高脂血症発症の機序—小腸 ACAT 活性増加 とインスリン及びメリナミド投与の効果—			
論文審査委員	(主査) 教授 垂井清一郎			
	(副査) 教授 鎌田 武信	教授 谷口 直之		

## 論文内容の要旨

### 〔目 的〕

糖尿病における高脂血症の発症機序は明らかではない。本研究では糖尿病のモデル動物である Streptozotocin (STZ) 糖尿病ラットを用い、小腸におけるコレステロール吸収調節に関与する Acyl-CoA : cholesterol acyltransferase (ACAT) 及び cholesterol esterase (CE) の活性を検討することによって、糖尿病における小腸でのコレステロール吸収と高脂血症発症の関連を分析した。本研究ではさらに、インスリン補充及び ACAT 抑制剤の投与がこれらの小腸酵素及びリポ蛋白代謝に与える影響についても検討した。

### 〔方 法〕

実験 1 : Wistar 系雄性ラット (180-200 g) に STZ 45mg/kg を尾静脈より静注して糖尿病ラットを作成した。糖尿病ラットを 3 群 (Chol-fed DM 群, DM 群, インスリン治療群) にわけ, Chol-fed DM 群には動脈硬化食として 1% コレステロール, 0.5% 胆汁酸, 5% ラードを含む高コレステロール食を, 他群および非糖尿病 (Control) 群には Standard chow をそれぞれ 1 日 20 g ずつ与えた。インスリン治療群にはレンテインスリン 6 u/day を投与した。各群において脂質, 小腸 ACAT 活性及び CE 活性を測定し, 非糖尿病ラットと比較した。

実験 2 : N-( $\alpha$ -methylbenzyl) linoleamide (メリナミド) 0.1% を含む高コレステロール食を糖尿病ラットに与えメリナミド投与 chol-fed DM 群とし, Chol-fed DM 群と脂質, リポ蛋白, 小腸 ACAT 活性, CE 活性, マイクロゾーム分画 free cholesterol を比較検討した。

脂質は酵素法, リポ蛋白分画はハーベルらの超遠心法, マイクロゾーム分画 free cholesterol はガス

クロマトグラフィ、マイクロゾーム分画ACAT活性はHelgerudらの方法、サイトゾール分画CE活性はGalloらの方法を用いて測定した。

#### 〔成績〕

実験1：血漿総コレステロールは、Control群 ( $60 \pm 8$ ) と比べてDM群 ( $71 \pm 9$ , mean  $\pm$  SD mg/dl) は軽度の増加を呈し、Chol-fed DM群 ( $329 \pm 106$ ) は著明な増加を示した。小腸ACAT活性はControl群 ( $63 \pm 35$ , pmol cholesteryl oleate formed/mg protein/min) と比べるとChol-fed DM群及びDM群は各々  $197 \pm 40$ ,  $191 \pm 51$  と3倍の増加 ( $P < 0.005$ ) を示した。糖尿病ラットへのコレステロール負荷の有無では差を認めなかった。DM群におけるACAT活性の著明な亢進はインスリンの補充で完全に正常化した。小腸CE活性は各群間に差を認めなかった。

実験2：小腸ACAT活性はメリナミド投与chol-fed DM群で  $145 \pm 20$  を呈し、Chol-fed DM群と比べると有意な低下を示した ( $P < 0.001$ )。小腸CE活性は両群間で差を認めなかった。またメリナミド投与群のマイクロゾーム分画単位蛋白あたりの free cholesterol 比は  $2.91 \pm 0.67\%$  で、Chol-fed DM群  $1.75 \pm 0.23$  と比べて有意な増加を示した ( $P < 0.01$ )。ACATの基質である free cholesterol が増加する事実も、メリナミド投与中のラットの小腸ではACAT活性が低下している事を裏付けていた。血漿総コレステロールは、メリナミド投与によって  $114 \pm 31$  と著明な低下を示したが、トリグリセライドには差を認めなかった。リポ蛋白分析ではChol-fed DM群とメリナミド投与chol-fed DM群を比べると各々、VLDL  $131 \pm 20$  vs  $36 \pm 13$ , IDL  $115 \pm 45$  vs  $34 \pm 10$ , LDL  $55 \pm 22$  vs  $20 \pm 4$ , HDL  $28 \pm 7$  vs  $26 \pm 8$  と、HDLを除く各分画においてコレステロールの有意な低下 ( $P < 0.001$ ) が得られた。トリグリセライドは各分画で差を認めなかった。

#### 〔総括〕

- 1) STZ糖尿病ラットにおいて小腸ACAT活性が著しく亢進していた。
- 2) インスリンの補充によりSTZ糖尿病ラットの小腸ACAT活性は正常化した。
- 3) コレステロール負荷糖尿病ラットに対するメリナミドの投与により、小腸マイクロゾーム分画 free cholesterol 増加及び小腸ACAT活性低下を認め、同時に高コレステロール血症は著明な改善を示した。
- 4) 以上の知見より糖尿病ラットにおける高脂血症発症に小腸ACAT活性亢進が関与している事が示唆された。

### 論文の審査結果の要旨

本研究は、糖尿病における高脂血症発症の機序を小腸におけるコレステロール吸収系の律速酵素活性を検討することにより明らかにしたものである。すなわち、糖尿病ラットにおいて小腸 Acyl-CoA: cholesterol acyltransferase (ACAT) 活性が著しく亢進していることを発見し、インスリンの補充によって正常化する事実を明らかにするとともに、本酵素活性と血清脂質の変化が密接に関連すること

をACAT抑制剤の投与実験も含め確認した。本研究は、糖尿病における高脂血症発症の機序を明らかにする上で重要な知見であると考えられ学位に値すると判断された。