



Title	腹腔内内臓脂肪蓄積と代謝異常との関連性 : Zucker肥満ラットに対する二糖類分解酵素阻害剤の効果からの検討
Author(s)	小畠, 隆司
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36690
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	こ	ばたけ	たか	し
	小	島	隆	司
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8 4 4 7	号	
学位授与の日付	平	成	元	年 2 月 9 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	腹腔内臓脂肪蓄積と代謝異常との関連性—Zucker 肥満ラットに対する二糖類分解酵素阻害剤の効果からの検討—			
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 吉田 博			

論文内容の要旨

〔目 的〕

肥満に高頻度に合併する耐糖能異常や高脂血症などの代謝異常は脂肪分布状態と密接に関連する。当研究室では新しく開発したCT scanによる脂肪量および分布の精密な測定法を用いヒト腹腔内臓脂肪蓄積がこれらの代謝異常と強く相関することを証明した。そこで本研究では内臓蓄積脂肪の諸特性を明らかにし、さらにそれらと代謝異常成立との関連性を分析するためモデル動物として遺伝性肥満ラット (Zucker fatty rat) をもちい脂肪細胞の部位による cellularity の特徴を調べ、また糖質摂取と内臓脂肪蓄積との関係を解明するために二糖類分解酵素阻害剤 (AO-128) による腸管からの糖吸収抑制状態での脂肪分布, cellularity, 糖質及び脂質代謝の変動の検討をおこなった。

〔方 法〕

14週齢 Zucker 雌 lean ラット (Fa/—) 22匹, 雌 fatty ラット (fa/fa) 20匹を自由摂食下で飼育し実験に用いた。薬剤は第14週齢から10週間食餌に混入して投与した。第24週齢において24時間絶食後 pentobarbital 麻酔下で開腹し腹部大動脈および門脈より同時に採血し血糖 (BS), インシュリン (IRI), free fatty acid (FFA), 総コレステロール (T-Ch), 中性脂肪 (TG) を測定した。また全腸間膜および左半身皮下脂肪を摘出しその脂肪細胞容積を frozen cut 法にて測定するとともに Folch 法にて脂質を抽出し脂肪の真重量を測定した。なお AO-128 50ppm (食餌重量当り) 投与にて約80%の糖吸収が抑制された。

〔成 績〕

(1) 体重変化

薬剤非投与群 fatty ラットの体重は10週間で約100 g 増加し 493 ± 55 g であり、薬剤50ppm投与にて体重増加は約7 g にとどまった。lean ラットの第24週齢体重は 214 ± 16 g で薬剤投与群と有意差はなかった。なお食餌摂取量に及ぼす本薬剤の影響は認められなかった。

(2) cellularity の変化

非投薬群の lean ラットの腸間膜脂肪細胞容積および細胞数は 0.05 ± 0.02 nl, $9.9 \pm 0.7 \times 10^6$ cells, 皮下脂肪では 0.14 ± 0.07 nl, $6.7 \pm 1.7 \times 10^6$ cells, fatty ラットでは腸間膜脂肪細胞容積および細胞数は 1.67 ± 0.49 nl, $5.0 \pm 0.5 \times 10^6$ cells, 皮下脂肪では、 1.00 ± 0.31 nl, $29.5 \pm 2.7 \times 10^6$ cells であった。薬剤投与にて fatty ラットの皮下脂肪細胞容積は有意な減少はなかったが細胞数は $19.1 \pm 5.3 \times 10^6$ cells と有意に減少し、また腸間膜脂肪細胞容積は 0.98 ± 0.27 nl と有意に減少したが細胞数には有意な変化はなかった。

(3) 糖質および脂質代謝の変化

lean ラットおよび fatty ラットともBS, T-Ch, TG, FFAは門脈と腹部大動脈で差はみられなかった。薬剤投与により fatty ラットの腸間膜脂肪重量も有意に低値を示しそれにともないT-Ch, TGは大動脈及び門脈において薬剤用量依存性に低下傾向を示した。門脈血FFAはfatty ラットではlean ラットに比し有意に高く(992 ± 55 vs. $467 \pm 86 \mu\text{Eq}/\ell$, $P < 0.01$) また薬剤用量依存性に低下を示した。大動脈血FFAも薬剤投与によって門脈血と同傾向を示した。

〔総括〕

- (1) Zucker fatty ラットにおける脂肪組織重量の増大は、腸間膜脂肪では主に細胞容積の増大に依り、皮下脂肪では細胞数と細胞容積の双方の増大に依っていた。
- (2) 二糖類分解酵素阻害剤投与により fatty ラットにおける体重増加は著しく抑制された。
- (3) 二糖類分解酵素阻害剤の投与を受けた fatty ラットは非投与群に比し皮下脂肪細胞数は有意に減少したが [29.5 ± 2.7 (非投与群), 19.1 ± 5.3 (投与群) $\times 10^6$ cells, $P < 0.01$], 腸間膜脂肪では有意な変化は認めなかった [5.0 ± 0.5 (非投与群), 5.9 ± 1.2 (投与群) $\times 10^6$ cells]。
- (4) 脂肪細胞容積は本薬剤投与により腸間膜脂肪で有意に減少した (非投与群 1.67 ± 0.49 nl, 投与群 0.98 ± 0.27 nl, $P < 0.01$) が、皮下脂肪では有意な変化はなかった (非投与群 1.00 ± 0.31 nl, 投与群 0.94 ± 0.29 nl)。
- (5) 門脈血FFAは薬剤投与により低下し肝TG含量も低下した。

以上より腸間膜脂肪細胞容積の増大とともに増加する門脈血FFAが肝臓にて脂肪合成、糖代謝に影響し諸代謝異常を招来すると考えられ、二糖類分解酵素阻害剤の炭水化物吸収抑制作用によりこれらの改善がみられたことより、肥満症の代謝異常に強く作用する腸間膜脂肪細胞容積の増大は高炭水化物摂取がひとつの要因となり得ると考えられた。

論文の審査結果の要旨

本論文は、肥満実験モデル動物 (Zucker fatty rat) を用いて、腹腔内臓脂肪とくに腸間膜脂肪細胞特性およびそれらと代謝異常成立との関連性を検討したものである。本研究により、腸間膜脂肪組織

は、肥満時に、細胞容積を増大させることのみによって脂肪を蓄積せしめ、細胞数、細胞容積がともに増加する皮下脂肪組織と著しく異なることを示した。また二糖類分解酵素阻害剤（AO-128）の投与により、Zucker fatty rat の体重増加は顕著に抑制され腸間膜脂肪組織および皮下脂肪組織重量はともに有意に低値を示したが腸間膜脂肪組織は主に細胞容積の縮小により、皮下脂肪組織は主に細胞数増加抑制により反応していた。そして腸間膜脂肪細胞の容積変化に対応して諸代謝異常の改善がみられた。本研究は、肥満合併症の発症機序に重要な知見を与えるものであり、博士論文に値する業績であると認められる。