The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Lipoprotein synthesis in the liver of ventromedial hypothalamus lesioned obese rat
Author(s)	乾, 由明
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36877
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

【61】

氏名・(本籍)	乾(いぬい)　由(よし)　明(あき)
学位の種類	医　学　博　士
学位記番号	第　9004　号
学位授与の日付	平成2年3月5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	Lipoprotein synthesis in the liver of ventromedial hypothalamus lesioned obese rat (視床下部腹内側核破壊肥満ラットの肝におけるリポ蛋白合成)
論文審査委員	(主査)教授　垂井清一郎
	(副査)教授　田中　武彦　　教授　鎌田　武信

論文内容の要旨

〔目　的〕

本邦において食生活や生活様式が欧米化するにしたがって肥満症が増加している。また肥満症の合併症として高脂血症や脂肪肝が注目されているが，それらの発生機序の詳細は明かでない。肝におけるリポ蛋白の合成能を検討することは高脂血症および脂肪肝の成因を考察するうえで重要であると考えられる。

一方，視床下部腹内側核（ventromedial hypothalamus，以下VMH）を破壊すると，過食と高インスリン血症を伴って肥満を生ずることから，VMH破壊肥満ラットが従来より肥満症のモデル動物として用いられている。本研究において，VMH破壊肥満ラットの肝における超低比重リポ蛋白（very low density lipoprotein，VLDL）の合成能を検討するため，肝細胞内VLDL顆粒の電顕的観察，脂肪酸合成の律速酵素であるacetyl-CoA carboxylase の活性測定を行い，さらにVLDLの主要アポ蛋白であるアポ蛋白B（アポB）のmRNA量を定量した。

〔方　法〕

(1) 雌性Sprague-Dawleyラット（体重250g）の両側VMHを通電破壊し，8週後20時間絶食させた後pentobarbital麻酔下に腹部大動脈より採血し，肝を摘出した。なお両側VMHを穿刺し通電しなかったラットを対照群とした。また血清脂質を酵素法で測定した。

(2) 肝組織の一部をglutaraldehydeとosmiumで固定し，超薄切片をuranyl acetateとlead citrateで二重染色を施した後，電子顕微鏡による観察を行った。

(3) 抽出した肝内脂質を薄層クロマトグラフィーで分離後，hydroxam 鉄法によりtriglyceride(TG)含量を定量した。また肝組織を50mM imidazole-HCl 緩衝液でホモジナイズし，Alberts-Vagelos の方法でacetyl-CoA carboxylase活性を測定した。

(4) 肝mRNAを抽出し，ラットアポBの^{32}P標識合成オリゴヌクレオタイドプローベを用いてNorthern hybridizationを行った。アポBmRNA量をphotographic density により比較検討した。

〔結 果〕

(1) 体重および血清TGの変動

体重は対照群の309±22g(mean±SD)に比し，VMH破壊群で506±97gと増加し，VMH 破壊群は明かな肥満を呈した。血清TGは対照群の44±28mg/dlに比し，VMH 破壊群で92±50mg/dlと上昇し，VMH 破壊群に高脂血症を認めた。

(2) 肝の形態学的観察

光顕による観察ではVMH破壊群で，ほとんどの肝細胞内に脂肪沈着を認めた。対照群の肝細胞内には脂肪沈着は認められなかった。電顕による肝細胞の観察ではVMH 破壊群で脂肪滴とゴルジ装置内にVLDL顆粒を多数認めた。一方，対照群ではVLDL顆粒はほとんど観察されなかった。

(3) 肝内TG含量ならびにacetyl-CoA carboxylase活性の変動

肝内TG含量は対照群の10±3μmol/g liverに比し，VMH破壊群で48±10μmol/g liverと著明に増加していた。acetyl-CoA carboxylase活性は，対照群の19±5dpm×10^3/mg protein/minに比し，VMH破壊群で34±4dpm×10^3/mg protein/min と上昇していた。

(4) 肝アポBmRNA量の変動

アポBmRNA量はVMH破壊群において対照群の約1.5倍に増加していた。

〔総 括〕

VMH 破壊肥満ラットの肝細胞内に脂肪滴とVLDL 顆粒を多数観察した。脂肪酸合成の律速酵素であるacetyl-CoA carboxylase活性はVMH群で上昇し，VMH 破壊肥満ラットの肝において脂肪合成の亢進していることが示された。またVLDL の主要アポ蛋白であるアポBのmRNA 量はVMH 破壊群で1.5倍に増加し，VMH 破壊肥満ラットの肝においてアポBの合成の亢進していることが示唆された。すなわちVLDL を構成する脂肪およびアポBの合成がともに亢進していることを示す成績と形態学的観察結果より，VMH 破壊肥満ラットの肝でVLDL 合成の亢進していることが明かにされた。

論文の審査結果の要旨

肥満症は高脂血症や脂肪肝などの脂質代謝異常を伴うことが知られているが，それらの発生機序に関しては必ずしも明かになっていない。

本研究は，肥満のモデル動物としてVMH破壊ラットを用い，肝でのリポ蛋白の合成能を詳細に解析することにより肥満における高脂血症の発生機序を検討したものである。すなわち肝でのVLDLの超微形態学的観察と脂肪酸合成の律速酵素であるacetyl-CoA carboxylaseの活性およびVLDLの主要アポ蛋白であるアポBのmRNA量の検討に基き，VMH破壊肥満ラットの肝においてリポ蛋白合成が亢進していることを明かにした。

本論文は，肥満症における脂質代謝異常に関して新しい知見をもたらしたものであり，学位に値すると判断される。