

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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	乾	由	明
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	9 0 0 4	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 を穿孔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チドプローブを用いて Northern hybridization を行った。アポ B mRNA 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 $309 \pm 22\text{g}$ (mean \pm SD) に比し、VMH 破壊群で $506 \pm 97\text{g}$ 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 $44 \pm 28\text{mg/dl}$ に比し、VMH 破壊群で $92 \pm 50\text{mg/dl}$ 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 $10 \pm 3\ \mu\text{mol/g liver}$ に比し、VMH 破壊群で $48 \pm 10\ \mu\text{mol/g liver}$ と著明に増加していた。acetyl-CoA carboxylase 活性は、対照群の $19 \pm 5\ \text{dpm} \times 10^3/\text{mg protein/min}$ に比し、VMH 破壊群で $34 \pm 4\ \text{dpm} \times 10^3/\text{mg protein/min}$ と上昇していた。

(4) 肝アポ B mRNA 量の変動

アポ B mRNA 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量の検討に基づき、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。