



Title	肥満形成過程における脂肪合成関連蛋白遺伝子の誘導に関する研究：内臓脂肪組織の代謝特性
Author(s)	高橋, 雅彦
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39880">https://hdl.handle.net/11094/39880</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	たか はし まさ ひこ 高 橋 雅 彦
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 3 9 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 8 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科内科系専攻
学 位 論 文 名	肥満形成過程における脂肪合成関連蛋白遺伝子の誘導に関する研究 －内臓脂肪組織の代謝特性－
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松 沢 佑 次  (副査) 教 授 荻 原 俊 男      教 授 祖 父 江 憲 治

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

肥満はしばしば糖尿病、高脂血症、高血圧等の合併症を伴う。肥満に伴うこれらの合併症の発症には、体脂肪絶対量よりその分布が重要であり、特に腸間膜に存在する腹腔内臓脂肪の蓄積が密接に関連していることを当教室では明らかにしてきた。内臓脂肪、皮下脂肪の蓄積による臨床病態の差異は、これら脂肪組織の代謝特性の違いに起因する可能性がある。本研究は視床下部腹内側核（VMH）破壊ラットを用い、肥満形成以前の早期からの脂肪蓄積過程における両脂肪組織での脂肪合成関連蛋白である acyl-CoA synthetase (ACS), lipoprotein lipase (LPL), glucose transporter (Glut) 4, very low density lipoprotein (VLDL) レセプターの遺伝子発現量及び活性の変化を経時的に解析し、内臓脂肪、皮下脂肪の代謝特性を明らかにせんとするものである。

#### 【方法】

12週齢雌性 Sprague-Dawley ラットを用い徳永らの double-coordinate 法により VMH 破壊を行った。VMH 破壊 1, 5, 15 日後に屠殺し、胃下部から盲腸までの腸間膜内臓脂肪組織、胸骨下端から恥骨上までの腹部皮下脂肪組織及び心臓を採取した。組織 RNA は guanidine thiocyanate/CsCl 法で抽出し、ノーザンブロット法で ACS, LPL, Glut 4, VLDL レセプター各遺伝子発現量を検討し、スロットブロットにより定量化した。脂肪組織 ACS 活性は Bar-Tana らの方法により測定した。VMH 破壊を行わず屠殺した対照群について同様の検討を行った。各グループ間の有意差は t 検定を用いた。

#### 【成績】

体重及び内臓脂肪、皮下脂肪組織重量は VMH 破壊 1 日では対照と差を認めなかったが、5 日、15 日においては著明に増加した。脂肪組織 ACS 活性は脂肪組織重量に変化の見られない VMH 破壊 1 日ですでに、内臓脂肪においてのみ対照群の 4.6 倍と著明に増加し、VMH 破壊 15 日で 12.6 倍に達した。これに対し皮下脂肪では VMH 破壊 1 日では有意な上昇は見られなかった。VMH 破壊 5 日より上昇し VMH 破壊 15 日で 11.9 倍に達した。ACS, LPL, Glut 4 の各遺伝子発現量は VMH 破壊 1 日より両脂肪組織とも増加したが、その増加率は内臓脂肪の方が著しかった。VLDL レセプターの mRNA レベルはどちらの脂肪組織でも変化しなかった。一方これらの遺伝子群を発現することが知られている心臓において、VMH 破壊後の遺伝子発現量の変化を検討すると、ACS, LPL, Glut 4 mRNA 量の変化は軽度であったが、VLDL レセプター mRNA 量は 5 日で 2.8 倍、15 日で 3.3 倍と著明に増加した。

## 【総括】

VMH破壊肥満ラットの脂肪組織において、脂肪蓄積に先駆けて脂肪合成関連蛋白であるACS, LPL, Glut 4の遺伝子発現量の増加が認められた。しかもその増加率は内臓脂肪の方が著明であり、内臓脂肪は肥満形成過程において遺伝子レベルでより活発に応答する脂肪組織と考えられた。VLDLレセプターはトリグリセライドに富むリポ蛋白を取り込むレセプターであるが、肥満形成過程での遺伝子発現量の増加は認められなかった。一方これらの遺伝子群を発現する心臓では、脂肪組織に比しACS, LPL, Glut 4 mRNA量の変化は軽度であるが、VLDLレセプター遺伝子の発現は著明に増加し、組織特異的な遺伝子発現調節機構が存在すると考えられた。

以上より、内臓脂肪と皮下脂肪には代謝活性の差があり内臓脂肪は脂肪蓄積の早期から著明に脂肪合成関連蛋白の活性及び遺伝子発現量が増加する代謝活動の活発な臓器であることが明らかとなった。

## 論文審査の結果の要旨

近年心筋梗塞を初めとする動脈硬化疾患が国民の生活の質と寿命を左右する重要な疾患となっている。申請者らの教室では腹部内臓脂肪の蓄積が、高脂血症、糖尿病、高血圧を高率に合併する動脈硬化の発症基盤となることを明らかにしてきた。本研究は肥満形成過程における内臓脂肪、皮下脂肪の代謝特性の差異を明らかにするために、視床下部腹内側核（VMH）破壊ラットを用い、破壊後早期における内臓脂肪及び皮下脂肪での脂肪合成関連蛋白であるacyl-CoA synthetase (ACS), lipoprotein lipase (LPL), glucose transporter (Glut) 4の遺伝子発現量の変化を経時的に解析したものである。

その結果、VMH破壊1日の未だ体重増加が明らかでない時期において、脂肪組織ACS活性が内臓脂肪特異的に増加し、ACS, LPL, Glut 4等の脂肪合成関連蛋白の遺伝子発現量の増加が内臓脂肪において著しいことが明らかにされた。

本論文は、内臓脂肪は脂肪蓄積に先駆けて遺伝子レベルで脂肪合成関連蛋白が増加する代謝活動の活発な臓器であることを示し、内臓脂肪と皮下脂肪に代謝活性の差を明らかにしたもので、我が国において近年増加傾向にある動脈硬化疾患の基盤となる内臓脂肪の蓄積機序を考える上で示唆に富む研究であり、学位に値すると考える。