The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Visceral fat accumulation and vascular complications associated with VMH lesioning of spontaneously non-insulin-dependent diabetic GK rat
Author(s)	吉田, 新吾
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40462
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

【 94 】

氏　　名	吉田新吾（よしだ しんご）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　12854　号
学位授与年月日	平成9年3月18日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Visceral fat accumulation and vascular complication associated with VMH lesioning of spontaneously non-insulin-dependent diabetic GK rat （自然発症インスリン非依存性糖尿病GKラットにおけるVMH破壊による内臓脂肪の蓄積と血管合併症についての検討）
論文審査委員	（主査） 教授　松沢　佑次 （副査） 教授　綱野　信行　　教授　荻原　俊男

論文内容の要旨

【目　的】

肥満はインスリン非依存性糖尿病（NIDDM）の発症およびその増悪に関与する主なリスクファクターである。そのなかでも私たちは内臓脂肪の蓄積が肥満者において耐糖能異常，高脂血症，高血圧の発症に重要な役割を果たしていることを明らかにし，また内臓脂肪の蓄積が非肥満者においても代謝異常と高血圧を招来し，虚血性心疾患などの動脈硬化を引き起こしている可能性を指摘してきた。NIDDMの患者にとってMicroangiopathyやMacroangiopathyを含めた血管合併症は，その予後やquality of lifeを決定する重要な問題である。本研究では，遺伝的に糖尿病を自然発症するGK（Goto-Kakizaki）ラットを用いて，その視床下部腹内側核（VMH）を破壊することによって過食を生じさせ，破壊後の糖，脂質代謝ならびに体脂肪分布の変化，腎症および大動脈病変の有無を検討した。

【方　法】

体重270-320 gの9週齢の雄性GKラットを用い，6匹にdouble coordinate systemを用いて電気的にVMH破壊を行い，5匹にはsham手術を行った。対照群としてWistarラットを用いた。固形飼料を自由摂取させ，食餌摂取量，体重，血糖値，血漿インスリン濃度，総コレステロール，中性脂肪を2週おきに測定し，15週後に1日尿中タンパクおよびアルブミン排泄量を測定した。VMH破壊16週後にネンブタール麻酔下で屠殺し，Porthaらの方法で膵インスリン含量を測定した。皮下脂肪及び腸間膜脂肪重量はKrotkiewskyとBjörntorpの方法に従い測定した。また胸部下行大動脈は10%中性ホルマリン固定，HE染色後光顕で，腎は灌流固定後透過電顕により観察した。

【成　績】

GKラットにVMH破壊を行った群（GK-VMH群）では，GKラットにsham手術を行った群（GK-sham群）に比し過食となったが，体重の増加はむしろ少なく，VMH破壊後6週以降はGK-sham群に比較して有意に軽くなった（$p<0.05$）。血糖値はGK-sham群では10 mmol/L前後でほぼ一定していたが，GK-VMH群では1週後に17 mmol/L，2週後には22 mmol/Lと著明に上昇し，16週まで高血糖は持続した。血漿インスリン値はGK-VMH群ではVMH破壊1週後にGK-sham群に比し高値を示したが（918±72 vs 761±144 pmol/L，$p<0.05$），8週後には有意な低下が

みられた。総コレステロールはGK-VMH群ではWistar群に比し高値であったが，GK-sham群と同程度の上昇であり，中性脂肪はGK-sham群と比較しても有意に高値であった（$p<0.001$）。膵インスリン含量はGK-VMH群では5.7±2.1 nmol/g pancreasとGK-sham群の11.1±3.3 nmol/g pancreas，Wistar群の16.1±2.5 nmol/g pancreasに比較して有意な低下がみられ（GK-VMH vs GK-sham，$p<0.01$，GK-VMH vs Wistar-sham，$p<0.001$），膵の疲弊が推察された。体脂肪分布ではGK-VMH群はGK-sham群に比し，皮下脂肪重量では同程度であった（6.13±2.24 vs 6.33±1.22 g）のに対し，腸間膜脂肪重量は増加していた（9.01±1.03 vs 7.05±1.02 g，$p<0.05$）。1日尿中タンパク排泄量はGK-VMH群ではGK-sham群に比し約3倍（313±154 vs 101±36 mg/day，$p<0.05$），尿中アルブミン排泄量は約2.5倍（20.2±10.1 vs 8.0±2.3 mg/day，$p<0.05$）に増加していた。形態学的にはGK-VMH群では，腎において糸球体基底膜の肥厚および上皮細胞側への突出像がみられ，胸部大動脈では内膜表面の不整と内膜の肥厚および内膜への浸潤細胞の増加を認め，糖尿病性腎症と粥状動脈硬化の初期病変を呈していた。

【総　括】

雄性GKラットにVMH破壊を行い長期飼育することにより，腸間膜脂肪の蓄積を認め，膵の疲弊を伴って糖尿病が著しく悪化し，また腎症と動脈硬化の初期病変を認めた。VMH破壊GKラットは内臓脂肪蓄積を伴う血管合併症を有する非肥満NIDDMのモデル動物となり得ることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

近年動脈硬化性疾患の発症において，複数の危険因子が集積する病態がより重要であることが明らかにされており，肥満者のみならず非肥満者においても内臓脂肪の蓄積が，耐糖能異常，高脂血症，高血圧を合併し，動脈硬化の発症と密接に関連することが明らかとなり，そのような動脈硬化易発症病態は内臓脂肪症候群として提唱されているが，その発症機序を解明するために寄与する有用な動物モデルは未だ確立されていない。

本研究は，インスリン非依存性糖尿病（NIDDM）を自然発症するGoto-Kakizaki（GK）ラットの視床下部腹内側核（VMH）を破壊し，過食を誘発することで，肥満を呈さず，腸間膜脂肪（内臓脂肪）の蓄積が有意に増加し，膵インスリン含量が低下するとともに血中インスリン分泌は低下し，著明な高血糖が持続し，コレステロールは軽度上昇し，トリグリセライドは著明な高値となることを示した。また糖尿病性腎症の合併がみられ，さらにラットは本来動脈硬化に抵抗性を有するにも関わらず，胸部大動脈において粥状動脈硬化の初期病変を呈することを示し，VMH破壊雄性GKラットが，日本人に多く見られるように膵β細胞の予備能が小さく，動脈硬化に至る複数の合併症を併せ持つ内臓脂肪症候群のモデル動物となり得ることを示した。

本研究により新たに作製されたVMH破壊雄性GKラットは，今後内臓脂肪症候群にみられる血管合併症の成因および病態の解明の研究に有用な小動物のモデルとなると考えられ，本論文は学位論文に値すると考える。