

学 位 論 文 内 容 要 旨

論 文 題 目

Hereditary Postprandial Hypertriglyceridemic Rabbit Exhibits Insulin Resistance and Central Obesity
: A Novel Model of Metabolic Syndrome

指導（紹介）教授：河田 純男

申請者氏名：河合 孝

【目的】

我々は新規メタボリックシンドロームモデルとして遺伝性食後高TG（postprandial hypertriglyceridemic : PHT）ウサギを樹立した。今回、我々はPHTウサギの脂質代謝、糖代謝、肥満及び血圧を、正常であるjapanese white（JW）ウサギと比較し、メタボリックシンドロームモデルとしての特徴を明らかにした。

【方法】

1-1.5年齢のJW、PHTウサギの体型（体重、体長、Body Mass Index、胴周囲径）を測定した。JW、PHTウサギの腸管膜、後腹膜、精巣上体脂肪を摘出し、重量を測定した。非観血法により、無麻酔下における収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧及び心拍数を測定した。食餌前、食餌15時間後の血漿中triglyceride（TG）、total cholesterol（TC）を測定し、リポ蛋白に分画した。また食餌前、食餌後の血漿中glucose（Glc）、insulin（Ins）及び食餌前のnonesterified fatty acid（NEFA）を測定した。経口及び静脈内投与による耐糖能試験を行った。

【結果】

PHTウサギの体重、体長はJWウサギに比して低値を示し、Body Mass IndexはJWウサギと変化がなかったが、胴周囲径及び胴周囲径/体長比が有意に高値を示した。また腸管膜/体重比、後腹膜/体重比、精巣上体脂肪/体重比の値も有意に高値を示した。PHTウサギの血圧はJWウサギに比して高値であり、心拍数は有意な上昇を示した。PHTウサギの血漿中TG値はJWウサギに比して食餌前から高値を示し、食後に顕著に上昇した。このTG上昇には、chylomicron（CM）、very-low-density lipoprotein（VLDL）分画のTG上昇が強く寄与していた。またPHTウサギの血漿中TC値もJWウサギに比して食餌前から高値を示し、食後に上昇した。このTC上昇にはCM、VLDL分画のcholesterol上昇が強く寄与していた。両ウサギの血漿中のGlc値に変化はなかったが、PHTウサギの血漿中Ins値は、JWウサギより常に高値を示した。経口及び静脈内耐糖能試験の結果、PHTウサギにおいて耐糖能異常と血漿中Ins値の顕著な上昇が認められた。また、PHTウサギにおいて内臓脂肪重量と血漿中Ins値には強い正相関が示された。

【結論】

PHTウサギは、食後高脂血症のみならず、血圧の上昇や中心性肥満を伴うインスリン抵抗性を示した。PHTウサギは、メタボリックシンドロームの研究や治療薬の開発に有用なモデル動物である。

平成 19 年 8 月 20 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学 位 論 文 審 査 結 果 報 告 書

申請者氏名：河合 孝

論文題目：Hereditary Postprandial Hypertriglyceridemic Rabbit Exhibits Insulin Resistance and Central Obesity: A Novel Model of Metabolic Syndrome

審査委員：主審査委員

高永 真琴



副審査委員

久保 田 功



副審査委員

藤 井 順 逸



審査終了日：平成 19 年 8 月 20 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

申請者である河合孝氏も述べているように、メタボリックシンドロームはライフスタイルの変化と関係し、内臓脂肪が蓄積することがインスリン抵抗性を生じる原因となり、高血圧症、血清脂質異常、耐糖能異常を招き動脈硬化症を引き起こし、国民の死因の約 1/3 を占める心血管疾患の発症に関係するとされている。しかも、厚生労働省の調査によれば、メタボリックシンドロームに相当する人々は 1,960 万人と推定されている。平成 20 年度から、このメタボリックシンドロームに相当する人々を抽出し介入することを目的とする「特定健診」が国を挙げた事業として開始されようとしている。しかし、メタボリックシンドロームの病因や治療に関する詳細な研究はあまり進んでいない。動脈硬化症も引き起こしうる適切な動物モデルが確立していないこともその一因であろう。

ウサギは脂質代謝がヒトに似ているので動脈硬化症を引き起こすことが知られている。Watanabe hereditary Hyperlipidemic (WHHL) rabbit は家族性高コレステロール血症 (FH) モデル動物として、FH の病態の解明や治療研究に多大な貢献をした。山形大学医学部動物実験施設では、この WHHL ウサギの中に食後高中性脂肪血症を呈すウサギが存在することに着目し、これを正常 Japanese White (JW) ウサギの戻し交配を繰り返すことにより、食後高中性脂肪血症のみを呈する新たなウサギの系統を樹立することに成功した。これを Postprandial hypertriglyceridemic (PHT) rabbit と命名した。

河合孝氏は日本たばこ産業医薬総合研究所に所属する研究員であるが、山形大学大学院医学系研究科の研究生となり、PHT ウサギがメタボリックシンドロームのモデル動物ではないかという仮説を証明するために、山形に滞在し山形大学医学部動物実験施設で研究を行った。その結果、PTH ウサギは JW ウサギに比して、(1) 胴周囲径/体長比が有意に高値であり、(2) 血圧は有意に高く、(3) 血漿中の中性脂肪 (TG) が空腹時から有意に高く、かつ、食後顕著な高 TG 血症を呈し、この中性脂肪の上昇にはキロミクロン、VLDL 分画の TG 増加が強く関与することを認め、(4) ブドウ糖負荷後でも血糖値は高くはないものの、空腹時および糖負荷後のインスリンは有意に高値で強いインスリン抵抗性が存在することを認めた。結論として PHT ウサギはメタボリックシンドロームの研究や治療薬の開発に有用なモデル動物であることを証明した。なお、本研究は論文として "Arteriosclerosis, Thrombosis, Vascular Biology" にすでに掲載されている。

審査委員一同は、河合孝氏の研究は、時宜を得たテーマであり、研究の方法の選択も適切であり、結果の解釈も妥当であり、同氏は博士 (医学) を授与するにふさわしいとの結論に達した。

(1,200 字以内)