

論文内容要旨

論文題目

Pancreatic fat accumulation, fibrosis and acinar cell injury
in Zucker diabetic fatty rat with chronic high-fat diet.

(慢性的高脂肪食投与 Zucker diabetic fatty ラットにおける
膵脂肪蓄積・線維化・膵腺房細胞傷害)

責任講座： 内科学第二 講座

氏 名： 松田 暁子

【内容要旨】(1,200 字以内)

【目的】膵内分泌の組織学的・機能的な研究は、肥満や 2 型糖尿病の研究とともに広く行われているが、膵外分泌に関しては未解明な点が数多く存在する。本研究で申請者は、過食・肥満モデルラットにおける膵外分泌の組織学的変化や機能的変化について評価し、さらに高脂肪食を投与した際にもたらされる変化について明らかにする事を目的とした。

【方法】レプチン受容体を遺伝的に欠損し、過食・肥満を呈する Zucker diabetic fatty rat (ZDF, fa/fa) 52 匹を、通常食投与群と高脂肪食投与群の 2 群に分け、通常食を投与する lean ZDF ラット 24 匹をコントロールとした。食餌投与は 6 週齢から開始し、投与期間は各群ともに 6 週間(12 週齢)、12 週間(18 週齢)、18 週間(24 週齢)の 3 群として飼育した。血液生化学的評価、膵組織学的評価、膵組織脂肪蓄積面積と線維化面積の定量的画像解析、膵組織における膵外分泌酵素発現評価等を行った。

【結果】膵外分泌組織における脂肪蓄積の定量的画像解析において、脂肪蓄積面積比（膵腺房領域脂肪蓄積面積 / 膵腺房領域面積）は、高脂肪食投与 ZDF ラット群において他の 2 群より有意に増大を示し、特に 18 週齢において高値であった。さらに、Oil Red O 染色による脂肪染色を行い、高脂肪食投与ラット群においてのみ膵腺房細胞内の脂肪滴が認められた。また、膵組織内の脂肪蓄積量評価では、高脂肪食投与 ZDF ラット群において、中性脂肪や遊離脂肪酸含有量が増大する傾向が示された。

膵腺房領域の定量的線維化評価において、高脂肪食投与 ZDF ラット群の 24 週齢においては、他群と比較して有意に線維化の増加を認め、さらに同群で血清中膵外分泌酵素（アミラーゼ、リパーゼ）の有意な増加を認めた。

【結語】過食・肥満モデルである ZDF ラットに慢性的高脂肪食投与を行い、膵腺房細胞内の脂肪蓄積と膵脂肪蓄積面積の増大、脂肪化に続く膵線維化面積の増大を認めた。さらに、血清中膵外分泌酵素の増大を伴う事から、膵腺房細胞傷害が生じている可能性が示唆された。

平成 23 年 1 月 11 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： 松田 暁子

論文題目： Pancreatic fat accumulation, fibrosis and acinar cell injury in the Zucker diabetic fatty rat with a chronic high-fat diet (慢性の高脂肪食投与Zucker diabetic fattyラットにおける膵脂肪蓄積・線維化・膵腺房細胞傷害)

審査委員：主審査委員

中村 孝夫

副審査委員

白石 正

副審査委員

川前 金幸



審査終了日：平成 23 年 1 月 6 日

【 論文審査結果要旨 】

膵内分泌系の組織学的・機能的研究は、肥満や2型糖尿病とも関連して広く行われているが、外分泌系に関しては未解明な点が多い。本研究は、過食・肥満モデルラットにおける膵外分泌系の特徴について組織学的及び機能的に明らかにし、さらに高脂肪食投与の及ぼす変化についても明らかにする事を目的とした。

過食・肥満モデルにはZucker diabetic fatty rat (ZDF)を用い、通常食投与群と高脂肪食投与群の2群に分け、通常食を投与するlean ZDFラットをコントロールとした。食餌投与は6週齢から開始し、12、18もしくは24週齢まで飼育して、血液生化学的及び膵組織学的評価、膵組織脂肪蓄積面積と線維化面積の定量的画像解析、並びに膵組織における膵外分泌酵素発現評価等を行った。その結果、膵外分泌組織における脂肪蓄積面積比(膵腺房領域脂肪蓄積面積 / 膵腺房領域面積)は、高脂肪食投与ZDFラット群において他の2群より有意に高値を示し、特に18週齢において顕著であった。また高脂肪食投与ZDFラット群にのみ膵腺房細胞内の脂肪滴が認められ、膵組織内中性脂肪含有量等が増大する傾向が示された。さらに上記の脂肪は24週齢までに減少する傾向が示されるとともに、他群と比較しての有意な線維化の増加と血清中膵外分泌酵素(アミラーゼ、リパーゼ)の増加を認めたことから、膵腺房細胞傷害が生じている可能性が示唆された。

本研究は、ZDFラットに高脂肪食投与を試みた初めての研究であり、膵外分泌腺の脂肪蓄積や線維化の程度を初めて定量的に評価した結果に基づき、膵腺房細胞傷害が生じている可能性を指摘している。本審査委員会では、本研究が重要な新知見を与えるなど学問的貢献度が高いことから、本論文が博士の学位を授与するに値するものと判定した。

(800字以内)