




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 号	氏 名	福地 聡士
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	北野 正剛	
	副査氏名	久保田 直治	 印
	副査氏名	松尾 哲孝	
<p>論文題目 Role of Fatty Acid Composition in the Development of Metabolic Disorders in Sucrose-Induced Obese Rats (シヨ糖負荷肥満ラットの代謝異常進展における脂肪酸組成の役割) 論文掲載誌名 Exp Biol Med</p> <p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質疑を受けた。</p> <p><目的・方法について></p> <ol style="list-style-type: none"> この Wistar King A ラットを用いたシヨ糖負荷肥満ラットモデルは確立したものであるか。 Figure 1 の体重変化を見て、4 週、20 週というサンプリング時点を決めたのか。 <p><結果・考察について></p> <ol style="list-style-type: none"> ラットに与えた食餌組成はどのように算出したか。 肝臓に脂肪酸のインバランスが起これ、他の組織に広がるという根拠は。 摂取する脂肪酸の変化とシヨ糖の過剰摂取のどちらが組織の脂肪酸組成の変化に影響を与えたか。 全脂肪酸組成のうち、パルミチン酸とステアリン酸は同じ飽和脂肪酸であるにもかかわらず、前者は増加し、後者は減少しているのはなぜか。 骨格筋が脂肪酸組成変化の後発部位と言っているが、骨格筋におけるステアリン酸変化量が 20 週より 4 週の方が大きい理由は何か。 <p>これらの質疑に対し、申請者は概ね適切に回答した。審査委員の合議により申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 福地 聡士

論 文 題 目

シヨ糖負荷肥満ラットの代謝異常進展における脂肪酸組成の役割

Role of Fatty Acid Composition in the Development of Metabolic Disorders in Sucrose-Induced

Obese Rats

要 旨

目的 脂肪酸は肥満にともなうインスリン抵抗性の進展との関連が報告されている。人においても血液や骨格筋の脂肪酸組成の変化が、インスリン抵抗性の要因の一つとして注目されている。インスリン抵抗性が成立する過程で、脂肪酸組成がいつ、どのように関与しているかはまだ不明である。我々はシヨ糖負荷肥満ラットを作成して、肥満およびそれに関連した代謝異常の状態における種々の臓器の脂肪酸組成の変化を分析した。

方法 シヨ糖負荷ラットはWKAラットに34%シヨ糖液と標準固形食を同時に自由に摂取することで作成した。コントロールは水と標準固形食を摂取したWKAラットとした。4週間、20週間シヨ糖負荷をした時点での肝、血清、骨格筋、内臓脂肪の全脂質脂肪酸組成、血清グルコース、インスリン、中性脂肪を測定した。全脂質脂肪酸組成は脂質抽出し、メチル化を行った上で、ガスクロマトグラフィーで調べた。

結果、体重はショ糖負荷 17 週以後に有意に増加した。4 週間負荷時には体重変化がないにもかかわらず、内臓脂肪量と血清中性脂肪レベルが有意に増加しており、皮下脂肪量、血清グルコースレベル、インスリンレベルは変化がなかった。20 週間のショ糖負荷では体重、内臓脂肪、皮下脂肪量が明らかに増加していた。加えて血清のグルコース、インスリンの値も明らかに増加していた。ショ糖 4 週間負荷、20 週間負荷による各臓器別での脂肪酸組成の変化は以下の通りであった。肝臓の脂肪酸組成は、ショ糖負荷で SFA (飽和脂肪酸) の 18:0 が下がっており、MUFA (モノ不飽和脂肪酸) では 16:1 n-7 と 18:1 n-9 が増加、PUFA (多価不飽和脂肪酸) では 18:2 n-6, 20:4 n-6 が減っており、これらの変化は 20 週負荷のみならず、4 週間負荷でも見られた。血清では主な脂肪酸の組成は肝臓と類似したもので、ショ糖負荷によって同様の変化が、肝臓と同じように 4 週間負荷、20 週間負荷で起きていた。副睾丸周囲脂肪では、PUFA の割合が肝臓と血清と比べて低かった。4 週間負荷では 16:0, 18:0, 18:1 n-9, 18:2 n-6 の変化はなく、20 週では 16:0, 16:1 n-7, 18:1 n-9 が増え、18:0, 18:2 n-6 が減っており、ショ糖 4 週間負荷時点の副睾丸周囲脂肪の脂肪酸組成の変化は 20 週間負荷に比して少なかった。骨格筋での脂肪酸組成では、肝臓、血清と似た組成で PUFA の割合が多かったが、肝臓、血清で見られた 4 週間時点での脂肪酸組成の変化が乏しく、副睾丸周囲脂肪と同様の傾向であった。また、ショ糖 20 週間負荷による変化は肝臓、血清と同様の変化であった。

考察及び結論 20 週ショ糖負荷では主要な不飽和脂肪酸である palmitoleic acid (16:1 n-7) and oleic acid (18:1 n-9) が血清、および測定したすべての臓器で増加していて、対照的に主要な多価不飽和脂肪酸である linoleic acid (18:2 n-6) and arachidonic acid (20:4 n-6) は血清およびすべての測定臓器で低下していた。4 週負荷ではこれらの変化は肝臓および血清のみで見られており、脂肪組織や、骨格筋ではなかった。ショ糖 20 週間負荷という長い期間では、骨格筋や脂肪組織の脂肪酸組成変化し、血清グルコースやインスリンが増加していた。このことより、肝臓が脂肪酸インバランスの初発部位で、その変化が他の臓器の脂肪酸異常を引き起こしていると考えられた。