

学位論文内容の要旨

| 論文提出者氏名 | 論文審査担当者 |
|--|---|
| 金光 宣旭 | 主査 教授 勝 健 一 副査 教授 林 秀 行 副査 教授 花 房 俊 昭 副査 教授 芝 山 雄 老 副査 教授 森 浩 志 |
| 主論文題名 Fat Absorption and Morphological Changes in the Small Intestine in Model Mice with Hyperlipidemia (Apo E Deficiency) (高脂血症モデル(アポE欠損)マウスの脂肪吸収機能と小腸の形態的変化の検討) | |
| 学位論文内容の要旨 | |
| <p>《目的》</p> <p>慢性的な運動不足や食事の欧米化にともない、高脂血症や肥満・糖尿病などの生活習慣病の増加が大きな社会問題になっている。これらの生活習慣病は互いに合併しやすく、動脈硬化の進展と密接に関与し、虚血性心疾患をはじめとする心血管病の誘因となる。内分泌・代謝機能面からの高脂血症・動脈硬化に関する研究はめざましい進歩をとげているが、摂取食物中脂肪の吸収機能に対する関心は低い。食品からの脂肪摂取量の増加は血中のコレステロールの増加と密接に関係しているため、脂肪を吸収する小腸の役割は脂質代謝を考える上でも重要と考えられる。</p> <p>そこで、申請者は高脂血症の病態解明を消化吸収機能面から行うため、高脂血症・動脈硬化モデルマウス(アポE欠損マウス)を用いて高脂血症発症に伴う小腸絨毛の形態的変化および¹³C-trioctanoin 呼気試験による脂肪吸収機能の変化を検討した。</p> <p>《対象と方法》</p> <p>1.対象</p> <p>16週齢、24週齢、32週齢の雌性アポE欠損マウス(アポE欠損群)とその対照であるC57BL/6Jマウス(対照群)を6匹ずつ用いた(それぞれ16w群、24w群、32w群とする)。</p> <p>2.方法</p> <p>1)血液生化学的検査</p> <p>総コレステロール(酵素法)、トリグリセリド(グリセリン消去法)を測定した。</p> <p>2)¹³C-trioctanoin 呼気試験(脂肪吸収試験)</p> <p>24時間絶食後にマウス1匹を密閉型チャンバー(容積:2.3L)内に30分間入れ、チャンバー内空気を十分攪拌後に20mL(前呼気とする)採取した。チャンバー内を換気後、¹³C-trioctanoin を、マウス胃内に投与し、30分間密閉したチャンバー内に入れた。その後、同様にチャンバー内空気を20mL(30分後呼気)採取した。以後30分ごとに120分まで計4回同様の方法で呼気を採取した。採取呼気中¹³CO₂濃度の測定には磁場型同位体比質量分析装置を使用した。30分後、60分後、90分後、120分後の結果を¹³C-trioctanoin 投与前の基礎値からの増加率($\Delta^{13}\text{CO}_2\text{:}\text{‰} = ^{13}\text{C-trioctanoin 投与後} - ^{13}\text{C-trioctanoin 投与前}$)として算出し、それぞれ30分値、60分値、90分</p> | |

値、120 分値とした。

^{13}C -trioctanoin の投与量は25mg/body から開始し、過度な脂肪負荷のためマウスが脂肪下痢便をきたし、30 分値から120 分値の総和が低下するまで25mg ずつ投与量を増量した。マウスが下痢便をきたし、 $\Delta^{13}\text{CO}_2$ 値の総和が低下する直前の ^{13}C -trioctanoin の投与量を最大負荷量とした。なお、マウスの脂肪下痢便の確認は糞便脂肪染色法にて行った。

3)組織学的検討

幽門輪から回腸末端までの長さを測定した。幽門輪から4cmの部位(上部小腸)を2cm 切除し、H.E 染色を行い、組織標本を用いて、光学顕微鏡下に絨毛先端部から粘膜筋板直上までの高さ(絨毛長)をビデオマイクロメーターを用いて測定した。

《結果》

1) 血液生化学的検査所見

総コレステロール、中性脂肪ともに各時期群で、対照群に比べアポ E 欠損群は有意に高値であった。

2) ^{13}C -trioctanoin 呼気試験

各群における比較は ^{13}C -trioctanoin の最大負荷量とその $\Delta^{13}\text{CO}_2$ 値のピーク(ピーク値)および $\Delta^{13}\text{CO}_2$ 値の総和で行った。 ^{13}C -trioctanoin の最大負荷量およびそのピーク値、 $\Delta^{13}\text{CO}_2$ 値の総和は各時期群で対照群に比べアポ E 欠損マウス群は有意に高値であった。

3) 組織学的所見

小腸全長は 32w 群でアポ E 欠損群は対照群に比べて有意に短くなっていた。

小腸絨毛長は対照群に比べアポ E 欠損群は 24w 群、32w 群で有意に高値であり、組織学的に過形成性変化がみられた。

《考察》

高脂血症・動脈硬化モデルマウスであるアポ E 欠損マウスでは、上部小腸の組織学的検討において小腸絨毛の高さが増加しており、小腸絨毛の過形成を認めた。脂質の吸収は主に上部小腸で行われ、吸収細胞自体の機能とは別に腸管の吸収面積の関与が考えられている。小腸絨毛の高さが増すことは吸収面積の増加を意味しており、アポ E 欠損マウスでは脂質吸収総量が増加している可能性が推測された。 ^{13}C -trioctanoin 呼気試験(脂肪吸収試験)ではアポ E 欠損マウスは、脂質吸収許容量が増加しており、有意な呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ 濃度上昇を認めた。このことはアポ E 欠損マウスでは脂質吸収能が亢進しており、脂質吸収総量が増加していることを現している。腸管の吸収面積の増加により脂質吸収亢進をきたし、脂質吸収総量の増加がおこると考えられた。

アポ E の phenotype により小腸におけるコレステロール吸収能が異なるといった報告があり、腸管の吸収面積の増加は、アポ E の欠損により正常な脂質代謝が行えなくなった結果 feed back がおこり生じたと推測している。アポ E 欠損マウスでは、脂質代謝異常だけでなく小腸からの脂質吸収過剰も高脂血症の病因のひとつと推察された。今後、脂質の過剰摂取による脂質吸収機能と小腸絨毛の形態的变化との相関を検討する必要がある。

審査結果の要旨および担当者

| 報告番号 | 乙 第 号 | 氏 名 | 金光 宣旭 |
|---|-------|--|-------|
| 論文審査担当者 | | 主 査 教授 勝 健 一 副 査 教授 林 秀 行 副 査 教授 花 房 俊 昭 副 査 教授 芝 山 雄 老 副 査 教授 森 浩 志 | |
| 主論文題名 Fat Absorption and Morphological Changes in the Small Intestine in Model Mice with Hyperlipidemia (Apo E Deficiency) (高脂血症モデル(アポ E 欠損)マウスの脂肪吸収機能と小腸の形態的変化の検討) | | | |
| 論文審査結果の要旨 | | | |
| <p>高脂血症や肥満・糖尿病などの生活習慣病の増加が大きな社会問題になっている。内分泌・代謝機能面からの高脂血症・動脈硬化に関する研究はめざましい進歩をとげているが、摂取食物中脂肪の吸収機能に対する関心は低い。食品からの脂肪摂取量の増加は血中のコレステロールの増加と密接に関係しているため、脂肪を吸収する小腸の役割は脂質代謝を考える上でも重要と考えられる。</p> <p>本研究は、高脂血症の病態解明を消化吸収機能面から行うため、高脂血症・動脈硬化モデルマウス(アポ E 欠損マウス)を用いて高脂血症発症に伴う小腸絨毛の形態的変化および ^{13}C-trioctanoin 呼吸試験による脂肪吸収機能の変化を検討したものである。</p> <p>申請者は、本研究において、アポ E 欠損マウスは対照マウスに比し、小腸絨毛の高さが増加し組織学的過形成性変化を示し、小腸吸収面積が増加していること脂質吸収許容量が増加しており脂質吸収能が亢進していることなどを明らかにしている。</p> <p>すなわち、申請者の検討結果より、アポ E 欠損マウスでは小腸吸収面積の増加による脂質吸収量増加が生じ、高脂血症の病因のひとつとなっていることが推測された。今後、脂肪の過剰摂取による脂肪吸収機能と小腸絨毛の形態的変化との相関を検討する必要がある。</p> <p>以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>〈主論文公表誌〉 Bulletin of the Osaka Medical College 52(2) : 59-67, 2006</p> | | | |