

肥満の脂質代謝異常に関する実験的研究

説田 武*, 清水康代**, 清水久美子**,
津田千恵子**, 猶原裕子**

Study of Lipid Metabolism in the Obese Mice

Takeshi Setsuda, M. D., Michiyo Shimizu, Kumiko Shimizu,
Chieko Tsuda and Hiroko Naohara

最近, わが国では食生活の向上に伴い, とくに学童や高令者の肥満が増加し, 社会問題となっている。肥満は体内の脂肪組織に脂肪が過剰に沈着した一種の栄養失調状態であり, 通常体重が標準体重の20%以上に増加した場合を肥満と呼んでいる。¹⁾ 肥満の原因は色々で従来成因から単純性, 調節性及び代謝性肥満が区別されているが, 要は食事ないしカロリーの過剰摂取が肥満の主原因のようである。正常では視床下部の食事摂取中枢の調節機構²⁾によって摂取カロリーと消費エネルギーのバランスが保たれているために体重がほぼ一定に維持されるが, 視床下部の満腹中枢を破壊したマウスでは著しい多食が起り, その結果肥満を来たすようになる。肥満はまた高脂肪食の摂取によっても起こるといふ。いずれにせよ, 肥満はとくに高令者では高血圧, 糖尿病, 動脈硬化症, 血液循環障害などを併発しやすく, またこれらの病態を増悪する危険がある。従って, 肥満の脂質代謝異常を究明することは有意義であり, 最近この方面の研究に関心が向けられるようになった。^{1), 4), 6), 7), 10)}

我々は肥満の脂質代謝異常を知る目的で, マウスに Goldthioglucose を投与して視床下部の腹側内側領域 (Ventre-medial area) の満腹中枢を障害して多食と肥満を起こさせ, 肥満発症の経過を追って血中及び肝臓の脂質各分画の化学的測定及び肝臓, 膵臓, 副腎, 脂肪組織などの組織学的及び組織化学的検索を行ない, 2, 3の興味ある結果を得た。

実験材料及び実験方法

動物は生後約4週目の体重15g前後のdd系雄マウスを用い, 一定の温度(23±2℃)と湿度(40±10%)

* 栄養生理病理研究室

** 昭和49年度本学卒業生

の飼育室内で飼育した。マウスには日本クレアKK製のCE-2粉末飼料を水とともに自由に摂取させた。Goldthioglucose (GTと略)(Sigma社製)を投与したマウスでは中毒死が約30%, 生存マウスの約30%に肥満が発生することが予想されたので, 90匹のマウスにGTを投与し, 15匹ずつ6ケージに分けて飼育した。GTは50%の金を含有した吸湿性の強い化合物で水の存在下で容易に分解するため, 予めGTをホモジナイザーで磨砕してゴマ油に懸濁したものをマウスの腹腔内に1回注射した。投与量はマウスの中毒量である体重1g当り1mgのGTを用いた。²⁾

GT投与後4, 7, 10, 13, 16, 17, 18週目にマウスをエーテル麻酔下に3匹ずつ放血, 致死させて剖検し, 肝臓の脂質含有量の測定及び摘出した肝臓, 膵臓, 副腎, 筋, 脂肪組織の組織学的ならびに組織化学的検索を行なった。

1) 生化学的検査

各3匹のマウスから摘出した肝臓を生食水でよく洗い, その3gを用いてFolch法により脂肪を抽出し, 肝臓中のTriglyceride (TG), 総Cholesterol (総Ch), 遊離Cholesterol, Cholesterol-ester (Ch. ester) 及び遊離脂肪酸 (FFA) を定量した。

肝のTGは上記肝抽出液のクロロホルムをアスピレーターを用いて除去し, 残った脂肪をIsopropyl-alcoholに溶かして測定した。肝の総Ch及び遊離Chは上記の方法で得た脂肪をそれぞれ酢酸及びAcetone-ethanol混合液に溶かして測定した。肝のCh. esterは肝の総Ch値から肝の遊離Chを差引いて求めた。肝のFFAは上記肝抽出液について測定した。以上の生化学的測定には和光製薬のキットを用いた。血清リポ蛋白分画の測定は, マウスの肝静脈を切断し, ヘマトクリット管を用いて採取した血液を遠沈して得た血

清について、Cellulose acetate 膜を用いる電気泳動法によった。なお、この血清についてダイナボット・キットを用い、2抗体法により Insulin を測定した。

2) 組織学的及び組織化学的検査

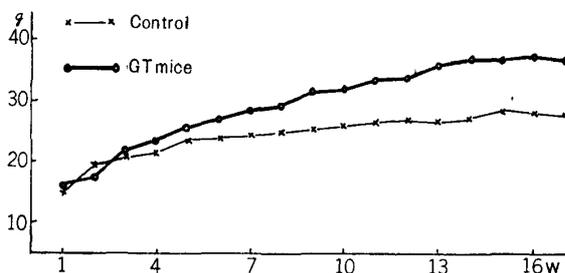
肝臓、膵臓、副腎、脂肪組織を30%中性ホルマリン液で固定し、Hematoxylin-Eosin (HE) 染色を行なった。肝臓と筋肉のグリコゲン染色にはカルノア液で固定した後、PAS 染色を行なった。膵臓のラ氏島染色には Bouin 液で固定した後、β細胞及びα細胞の染色にはそれぞれ Aldehyde-Fuchsin-Trichrome 染色及び Silver nitrate 染色を行なった。また、肝と副腎の脂肪染色には凍結切片について Sudan III 染色を行なった。

実験成績

1. 体重曲線

GT を投与したマウスの約40% (36匹) が1週間以

Fig. 1 The Increment of Body Weight in Goldthioglucose-Induced Pre-obese and Obese Mice



内に中毒死したが、残りの生存マウスは体重が一時減少した後、3週目頃から一部のマウスでは食事の摂取量が著明に増加し、体重が次第に増加した。(Fig. 1) 肥満が進むにつれてマウスの腹部が膨隆し、動作が緩慢となった。Fig. 2 は肥満がとくに著明であった3例 (No. 50, 68, 78) の体重曲線で、そのうちの1例 (No. 50) を Photo. 1 に示めた。なお、尿検査で軽度の蛋白とケトン体がGT投与マウスの16例中、それぞれ10例と13例に証明されたが、対照マウスでも10例中、3例と7例にそれぞれ軽度の蛋白とケトン体を証明した。

II. 剖検所見

GT投与により肥満を起こしたマウスの肝臓は外観

Fig. 2 The Increment of Body Weight in Goldthioglucose-Induced Highly Obese Mice

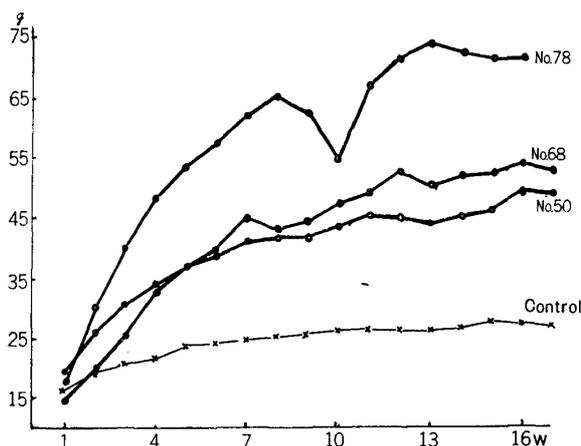


Table 1 Wet Weight of The Organs in Goldthioglucose-Induced Pre-obese and Obese Mice

Group of mice	Weeks after GT inj.	Total No. of mice	Body weight (g)	Wet weight of the organ (mg)				Wet organ weight / Body weight × 100 (%)			
				Liver	Pancreas	Adrenals	Adipose tissue	Liver	Pancreas	Adrenals	Adipose tissue
Control		11	21-	900-	113-	2-	45-	3.93-	0.53-	0.01-	0.66-
			30.5	1,500	293	26	393	6.11	1.05	0.07	1.40
			(25.7)	(1,228.1)	(196.0)	(11.3)	(168.7)	(4.12)	(0.76)	(0.025)	(0.71)
Pre-obese stage	4-13	12	22-	750-	91-	2-	180-	2.87-	0.41-	0.01-	0.82-
			41.5	2,000	427	27	5,350	7.27	1.03	0.045	12.89
			(33.1)	(1,370.8)	(215.9)	(14.9)	(1,255.8)	(4.60)	(0.69)	(0.025)	(3.60)
Obese stage	16-18	5	41.5-	1,250-	258-	2-	4,300-	2.96-	0.42-	0.01-	8.42-
			69.0	4,400	356	19	8,350	6.38	0.77	0.02	17.04
			(51.5)	(2,200)	(301.0)	(9.4)	(6160.0)	(4.05)	(0.60)	(0.011)	(12.30)

() : Mean

Table 2 Distribution of Granules of Lipid and Glycogen in The Liver of Goldthioglucoase-Induced Pre-obese and Obese Mice

Group of mice	Weeks after GT inj.	No. of mice	Body weight (g)	Granules of lipid					Granules of glycogen		
				Size	Hepatic lobules			Hepatic lobules			
					Centr.	Intermed.	Periph.	Centr.	Intermed.	Periph.	
Pre-obese stage	4	No. 13	22.0						—	—	—
	7	No. 39	27.0	+	++	++	+	±	±	±	
	10	No. 67	30.5	+	+	+	+	+	+	±	
	13	No. 64	34.5	+	+	+	+	+	—	—	
Obese stage	16	No. 72	41.5	++	—	+	++	++	+	—	—
	17	No. 78	69.0	+	—	++	+	+	+	+	+
	18	No. 50	50.0	++	—	+	++	+	+	—	—

++ : More markedly increased than in normal mice + : More increased than in normal mice ± : Almost equal to that in normal mice — : Less than that in normal mice

上対照マウスと差がなかったが、高度に肥満した1例 (No. 78) では脂肪肝の像を示めた。腎臓及び副腎の周囲の脂肪沈着及び腹腔内脂肪組織の脂肪蓄積はGT投与後10~12週目頃から次第に著明となった。Photo. 2は18週目の1例 (No. 50) で、腹腔内脂肪組織における著明な脂肪蓄積を示めず。肥満マウスを肥満過程 (Pre-obese stage, 或いは Dynamic stage) と肥満期 (Obese stage, 或いは Static stage) に分かち、各臓器の湿重量及び比体重 (%) を比較した成績を Table 1 に示す。肥満過程のマウスでは、体重が平均 33.1 g で対照の約 1.2 倍の増加、また脂肪組織の湿重量は平均 1255.8 mg で対照の約 8 倍の増加を示したが、肝臓、膵臓、副腎の湿重量の増加傾向は著明ではなかった。肥満期のマウスでは、体重が平均 51.5 g で対照の約 2 倍の増加、また臓器の湿重量では肝臓が対照の約 2 倍、膵臓が約 1.5 倍、脂肪組織が約 40 倍の増加を示した。ところが副腎の湿重量だけは対照に比べてむしろ低値であった。

次に、各臓器の比体重 (%) では、Table 1 に示すように、肥満過程のマウスでは肝臓、膵臓、副腎とも対照と大差がないが、脂肪組織のみが対照の約 5 倍の増加を示した。肥満期のマウスでは肝臓、膵臓、副腎とも対照に比べて低値か、或いは低値の傾向を示したが、脂肪組織のみが対照の約 17 倍という著増を示した。

Ⅲ. 組織学的及び組織化学的検査成績

1. 肝臓

肝臓の脂肪顆粒及びグリコーゲン顆粒の分布を Table 2 に示した。肥満過程及び肥満期のマウスでは、対照に比べて肝臓の脂肪沈着が著明に認められた。

(Photo. 3, 4) 脂肪沈着は肝小葉の中心部に著明のようで、かつ脂肪顆粒が対照マウスでは小さいのに対して、とくに肥満期のマウスでは大きな脂肪顆粒が増加する傾向を認めた。体重が 69 g という高度に肥満した1例 (No. 78) は、腹腔内脂肪組織に著しい脂肪蓄積を示したが、遂に脂肪肝の像を呈して死亡した。

肝臓のグリコーゲン顆粒が対照に比べて明らかに増加を示したのは、肥満過程の4例中1例と肥満期の3例中1例のみで、その他のマウスは対照と同程度か、むしろ減少を示した。この点が脂肪沈着と趣を異にする所見である。

2. 膵臓のラ氏島

肥満マウスの膵ラ氏島の機能を組織学的に知る目的で、ラ氏島の数、大きさ、大きさの分布及びα細胞とβ細胞の比率をしらべた。ラ氏島の総数はラ氏島のβ細胞を既述の方法で染色した標本1枚中に出現するラ氏島全部の数を以て表し、また全部のラ氏島の長径をマイクロメーターで測定して大きさの分布を求めた。比較的大きなラ氏島を10個選んでラ氏島の平均の大きさを求め、またα細胞とβ細胞 (+D細胞) の割合を % で表した。これらの成績を Table 3 に一括表示した。

対照マウスの膵臓ではラ氏島の総数は平均 18.8 (10~28)、大きさの分布域は 2~29 μ で、比較的大きなラ氏島の平均の大きさは 8.2~16.9 μ (平均 12.7 μ) であった。Photo. 5, 6 は対照マウスのラ氏島のβ細胞及びα細胞の染色標本であるが、α細胞は主としてラ氏島の周辺部に局在している。肥満過程のマウスでは、ラ氏島の数及び平均の大きさは対照と大差がなかったが、肥満過程の後期の1例 (No. 64) では対照マウスに見られなかった長径 30 μ 以上の大きなラ氏島を認

Table 3 Histology of The Pancreatic Islets in Goldthiogluucose-Induced Pre-obese and Obese Mice

Group of mice	Weeks after GT inj.	No. of mice	Body weight (g)	Total No. of islets	Average size of islets(μ)	Distribution of the size of islets(%)						(%)	
						2-5	6-10	11-15	16-20	21-29	30- (μ)	α -cell	β -cell
Control		No. 3	28.0	23	16.9	9	39	26	22	5	0		
		No. 8	22.0	10	8.2	30	30	20	10	10	0		
		No.12	30.5	28	16.0	36	25	21	4	14	0	10	90
		No.16	28.0	17	10.9	35	35	24	0	6	0	35	65
		No.18	24.5	13	9.2	23	61	8	8	0	0		
		No.19	22.0	22	14.7	27	32	23	14	4	0	20	80
			(26.0)	(18.8)	(12.7)	(27)	(36)	(20)	(10)	(7)	(0)	(22)	(78)
Pre-obese stage	4	No.13	22.0	11	7.7	45	45	0	10	0	0		
	7	No.35	27.0	10	11.1	10	30	40	20	0	0		
	10	No.67	30.5	30	14.3	20	40	27	13	0	0		
	13	No.64	34.5	24	16.1	25	34	21	16	0	4	30	70
			(28.5)	(19.0)	(12.3)	(25)	(37)	(22)	(15)	(0)	(1)		
Obese stage	16	No.72	41.5	12	17.3	8	34	25	0	25	8	15	85
	17	No.78	69.0	45	24.2	22	13	16	16	27	6	10	90
	18	No.50	50.0	28	21.4	43	14	18	11	7	7	15	85
			(53.2)	(28.3)	(21.0)	(24)	(20)	(20)	(9)	(20)	(7)	(13)	(87)

() : Mean

Table 4 Histology of The Adipose Tissue and Adrenal Cortex in Goldthiogluucose-Induced Pre-obese and Obese Mice

Group of mice	Weeks after GT inj.	No. of mice	Body weight (g)	Adipose tissue			Adrenal cortex		
				Wet weight (mg)	Wet weight / Body weight $\times 100$ (%)	Average size of fat cell (μ)	Lipid granules Density	Uneavenly stained	Width of the cortex (μ)
Control		6	26.0	123	0.45	1.8 \times 2.0			31
Pre-obese stage	4	No.13	22.0	180	0.8	2.5 \times 4.5	\pm	+	39
	7	No.39	27.0	207	1.0	4.0 \times 6.8	-	-	
	10	No.67	30.5	695	2.3	3.0 \times 4.5	\pm	-	
	13	No.64	34.5	1,720	5.0	4.0 \times 5.5	+	-	30
			(28.5)	(728)	(2.3)	(3.4 \times 5.1)			
Obese stage	16	No.72	41.5	5,350	12.9	5.8 \times 6.3	+	-	36
	17	No.78	69.0	6,900	10.0	5.0 \times 7.0	\pm	+	50
	18	No.50	50.0	8,350	17.0	5.9 \times 10.0	+	+	30
			(53.2)	(6,867)	(13.3)	(5.3 \times 7.8)			

() : Mean + : More than that in normal mice \pm : Almost equal to that in normal mice - : Less than that in normal mice

めた。肥満期のマウスでは、大型のラ氏島が出現し、かつラ氏島の数が増加する傾向を認めた。なお、肥満期のマウスのラ氏島では、 α 及び β 細胞の比率には対照との間に差がなく、従って β 細胞のみならず、 α 細胞も増加する傾向があることが認められた。Pphoto. 7, 8 は肥満マウスの膵臓における肥大したラ氏島の β 細胞と α 細胞を示す。

3. 副腎

肥満マウスの副腎皮質機能を組織像から窺う目的で、HE染色及び Sudan III 染色を施した副腎の組織標本について、皮質における細胞索の配列、脂肪顆粒の分布と染色性の異常及び皮質の幅をしらべた。それらの成績を Table 4 に一括表示した。副腎皮質の脂肪顆粒は、肥満過程の 4 例中 2 例が対照に比べて増加を、また肥満期の 3 例中全部が増加を示した。(Photo. 9, 10) また、皮質の脂肪顆粒の染色性に濃淡のムラを示したものが、肥満過程の 4 例中 1 例と肥満期の 3 例中 2 例に認められたが、皮質の細胞索の配列には異常がみられなかった。副腎皮質の幅は皮質の 4 カ所で測定した値の平均値で表したが、対照マウスでは 27~35 μ (平均31 μ)であったのに対し、肥満過程の 1 例(No. 13)は 39 μ 、また肥満期の 3 例中 2 例が 36 μ 及び50 μ という対照マウスにはみられなかった高値を示した。これは副腎皮質の肥大ないしは機能亢進を示唆する所見と思われる。

4. 脂肪組織

既述の如く、GTを投与して肥満を起こさせたマウスでは、肥満過程から肥満期へ移行するに従い、脂肪組織の湿重量及び比体重の増加が次第に顕著となった。脂肪細胞10個を選び、その長径と短径をマイクロメーターで測定して脂肪細胞の大きさを長径 \times 短径で表すと、Table 4 に示す如く、脂肪細胞の大きさは肥満過程では対照の約 2~3 倍、また肥満期では約 3~5 倍の増加を示し、明らかに脂肪細胞の増大ないし肥大を認めた。また、脂肪細胞の形が対照マウスではほぼ球形であるが、肥満マウスでは脂肪細胞が肥大するにつれて楕円形に近づき、かつ石垣状に細胞が密に配列する傾向を認めた。(Photo. 11, 12)

5. 筋肉

肥満過程及び肥満期のマウスでは、大腿筋のグリコーゲン顆粒は対照に比べて増加、或いは増加の傾向を示した。

IV. 生化学的検査成績

肥満過程及び肥満期のマウスについて測定した肝臓中の TG, 総 Ch, Ch. ester 及び FFA の値を Table 5 に、また肥満期のマウスについて測定した血清リポ蛋白分画の値を Table 6 に示した。

1. 肝臓の TG 値

肝臓の TG 値は肥満過程のマウスでは 30.5~53.0 mg/g (平均 42.6 mg/g), また肥満期のマウスでは

Table 5 The Lipid Contents of The Liver in Goldthioglucose-Induced Pre-obese and Obese Mice

Group of mice	Weeks after GT inj. or onset	No. of mice	Body weight (g)	Lipid contents of the liver				
				TG (mg/g)	FFA (μ Eq/g)	Cholesterol		
						Total (mg/g)	Ester (mg/g)	$\frac{\text{Ester}}{\text{Total}} \times 100$ (%)
Control	4		21.5	—	19.6	—	—	—
	7		23.8	—	13.8	5.9	5.3	89.8
	10	6	27.6	25.6	7.6	5.9	5.6	94.9
	13		22.1	19.7	13.0	6.8	6.4	94.1
	16		27.7	27.0	4.9	5.5	5.2	94.5
			(25.8)	(24.1)	(12.9)	(6.0)	(5.6)	(93.3)
Pre-obese stage	4		22.3	30.5	15.4	6.2	—	—
	7		27.0	40.2	16.6	9.6	8.8	91.7
	10	4	30.8	53.0	11.3	7.4	6.7	90.5
	13		35.0	46.8	12.3	8.0	7.6	95.0
			(28.8)	(42.6)	(13.9)	(7.8)	(7.7)	(92.4)
Obese stage	10		43.0	40.9	7.6	8.3	8.1	97.6
	18	2	50.7	56.5	17.7	9.0	8.2	91.1
			(46.8)	(48.7)	(12.7)	(8.7)	(8.2)	(94.3)

() : Mean

Table 6 Lipoprotein Fractions and Insulin Levels in The Serum of Goldthiogluucose-Induced Obese Mice

Group of mice	No. of mice	Body weight (g)	Lipoprotein fraction (%)			ratio $\frac{\alpha}{\beta + \text{Pre-}\beta}$	Serum insulin ($\mu\text{u/ml}$)
			α	β	Pre- β		
Control	6	28.0	45.4	34.9	19.7	0.8	67&48
Obese stage	No. 72	41.5	47.5	33.4	19.1	0.9	60
	No. 40	41.5	39.9	33.3	26.8	0.7	24
	No. 55	46.0	43.4	26.1	30.5	0.8	80
	No. 50	50.0	26.4	26.2	47.3	0.4	
	No. 68	52.2	33.3	21.4	45.3	0.5	
		(46.2)	(38.1)	(28.1)	(35.8)	(0.6)	

(): Mean

40.9~56.5mg/g (平均48.7mg/g)で、いずれも対照に比べて約2倍の増加を示した。しかし、肥満過程のものとの間には明らかな差がみられなかった。

2. 肝臓の総 Ch, Ch. ester 値及び Ch. ester 比
肝臓の総 Ch 値は肥満過程のマウスでは 6.2~9.6 mg/g (平均 7.8mg/g), また肥満期のマウスでは 8.3~9.0mg/g (平均 8.7mg/g)で、それぞれ対照の約 1.3 倍及び約 1.5 倍の増加を示した。しかし、肥満過程と肥満期との間には肝臓の総 Ch 値に差がみられなかった。

肝臓の Ch. ester 値は総 Ch 値と同じく、肥満過程、肥満期ともに対照に比べて高値を示した。しかし、Ch. ester 比では肥満過程、肥満期ともに対照に比べて差がみられなかった。

3. 肝臓の FFA 値

肝臓の FFA 値は肥満過程のマウスでは 11.3~16.6 $\mu\text{Eq/g}$ (平均 13.9 $\mu\text{Eq/g}$), また肥満期のマウスでは 7.6~17.7 $\mu\text{Eq/g}$ (平均 12.7 $\mu\text{Eq/g}$)で、いずれも対照に比べて差がみられなかった。また、肝臓の FFA 値と肥満度との間にも一定の関係を見出し得なかった。

4. 血清リポ蛋白分画

肥満期のマウスの血清リポ蛋白分画は Table 6 に示す如くであるが、Pre- β 分画の比率が 19.1~47.3% (平均 35.8%) で対照に比べて明らかに高値を示した。とくに肥満が顕著であった 2 例 (No. 50, 68) では、Pre- β 分画の比率が 47.3% 及び 45.3% で対照の約 2.5 倍という高値を示した。反対に、 $\frac{\alpha}{\beta + \text{Pre-}\beta}$ 比は低値で、とくにこの 2 例では著明な低値を示した。

5. 血清 Insulin 値 (Table 6)

対照マウス 2 例と肥満マウス 3 例について測定して得た血清の Insulin 値は、それぞれ 48, 67 $\mu\text{u/ml}$ 及び 24, 60, 80 $\mu\text{u/ml}$ であった。すなわち、肥満マウスでは、血清 Insulin 値が対照に比べて高いものと、反対に低いものがあることを知った。しかし、測定数が少ないので、測定値の意味づけは困難である。

考 按

我々は発育期の dd 系雄マウスに GT を投与して多食による肥満を起こさせ、肥満マウスの体内では生化学的に脂質代謝の異常があること、及び組織学的には肝臓、膵臓、副腎、脂肪組織などの臓器に一定の変化があることを知った。以下、2, 3 の興味ある知見を中心に考察してみたいと思う。

GT 投与により肥満を起こしたマウスでは、肥満過程と肥満期のいずれにおいても肝臓の TG 値が増加し、また組織学的には肝細胞の脂肪沈着が増加して肝臓の脂肪化の傾向が認められた。従って肥満マウスの肝臓では脂肪合成が亢進するものと思われる。GT を投与して視床下部の満腹中枢を障害したマウスでは多食が起り、主として糖質の過剰摂取の結果肥満すると考えられるが、この際熱源に利用されなかった余分の糖質は肝臓で脂質及びグリコーゲンに合成される。しかし、肝細胞のグリコーゲン貯蔵量には一定の限度があるようで、従って過剰の糖質は主として肝臓で TG (中性脂肪) や Cholesterol などの脂肪の合成に利用されるものと考えられる。肝臓で合成された TG の大部分が内因性 TG として血清リポ蛋白の形で脂肪組織に運ばれ、そこで貯蔵脂肪として貯えられる。血中 TG を測定していないが、血清リポ蛋白分画の測定の結果、Pre- β リポ蛋白の増加を認めたことから、肥満マウスの血中では TG の増加があったものと考えられ

る。肥満マウスの肝臓ではTGのみならず、総 Ch もまた増加するのを認めた。血中及び肝臓の総 Ch は飽和脂肪酸と Cholesterol を多く含有する動物性脂肪を多食したネズミなどの動物では増加するという^{8),9)}。しかし、本実験では主として糖質の多食による肥満と考えられるので、肝臓におけるTG及び総 Ch の増加は、解糖によって生じた Acetyl CoA を経て脂肪酸の合成が促進し、更にはTGおよび Cholesterol の合成が促進した結果であると思われる。松尾らはGT投与により肥満を起したC57BLマウスをGT投与後20週目に剖検し、肝臓の肥大及び肝臓のTGと Cholesterol の増量を認め、更に Acetate-¹⁴C からの脂肪合成(Lipogenesis)が肝臓で促進していることを確認した。

GT投与による肥満マウスでは血清のPre- β リポ蛋白分画の比率が増加するが、とくに肥満度の強いものでは増加が著明であった¹⁰⁾。五島は血清のPre- β リポ蛋白の増加と肥満度との間に強い相関があることを指摘している。血清のPre- β リポ蛋白は電気泳動では α 2-globulin と一緒に移動する超低比重リポ蛋白であり、その大部分が肝臓で糖質由来の Glycerol と脂肪酸とから合成された内因性TGの担体であると考えられている¹¹⁾。従って、GT投与による肥満マウスでは、肝臓においてTG合成が亢進する結果、増加した内因性TGを脂肪組織などに運搬するためにPre- β リポ蛋白が血中に増加するものと思われる。

膵ラ氏島の β 細胞から分泌される Insulin には血糖を低下し、ブドウ糖の細胞膜透過を促進する作用があるが、膵ラ氏島の α 細胞から分泌される Glucagon 及び副腎皮質から分泌される糖質コルチコイド(Glycorticoids)はいずれも抗 Insulin 作用があり、糖代謝に重要な役割を果たしている。GT投与による肥満マウスでは膵ラ氏島の肥大と β 細胞の増殖を思わせる所見が得られたが、このことは肥満マウスのラ氏島では Insulin 分泌が亢進していることを示唆する。GT投与により視床下部を障害したマウスでは多食、とくに糖質の過剰摂取の結果、増加した血糖をコントロールするために必然的に膵ラ氏島では Insulin 分泌が亢進するものと考えられる。また、Insulin には肝臓及び脂肪組織における脂肪合成を促進し、脂肪組織からの脂肪酸の放出を抑制する作用がある。従って、肥満マウスの脂肪組織における著明な脂肪の蓄積には Insulin 分泌の亢進が関係しているものと思われる。しかし、これを立証するためには更に血中 Insulin の測定を推進し、また肝臓や脂肪組織などの臓器の Insulin 感受性が低下しているか、否かを究明する必要がある。近

¹²⁾ 森らは視床下部性肥満ラットについて血中 Insulin 濃度を経時的に測定し、血中 Insulin が視床下部破壊後1週目から既に増加し、4週以後は更に増加して15週目には対照が $53.8\mu\text{u/ml}$ であるのに対して $92.8\mu\text{u/ml}$ という著明な増加を示し、かつラ氏島には肥大を認めたと述べている。松尾らもGT投与により肥満を起したC₅₇BLマウスでは、血中 Insulin の上昇及び膵ラ氏島の肥大と β 細胞の脱顆粒を認めたと報告している。なお、我々は肥満マウスの膵ラ氏島では α 細胞と β 細胞の比率に著変を認めなかったが、ラ氏島の肥大を認めたことから実質的には β 細胞のみならず、 α 細胞も増加することが推定される。従って、肥満マウスのラ氏島では、Insulin は勿論のこと、Glucagon の分泌も亢進するものと推測される。この Glucagon 分泌の亢進は次に述べる副腎皮質からの糖質コルチコイド分泌の亢進と同じく、Insulin の過剰分泌に対応する生体の適応現象の現れとして理解することも可能であろう。我々は肥満マウスの数例について血清 Insulin を測定し、対照に比べて血清 Insulin 値が高いものと反対に低いものがあることを認めた。この点については今後、更に例数を重ねた上で詳細に検討したいと考えている。

GT投与による肥満マウスでは、副腎の湿重量が一時的に増加した後、減少する傾向があり、また肥満マウスのうちには副腎皮質の幅の増大、脂肪顆粒の増加、或いは脂肪顆粒の染色性にムラのあるものが見られた。これらの所見は少なくとも肥満のある時期には、副腎皮質の肥大或いは機能亢進があり、糖質コルチコイドの分泌が亢進することを示唆する。肥満者では副腎皮質からの糖質コルチコイドの産生が高まるという報告もある。前述の如く、GT投与による肥満マウスでは、多食による血糖上昇をコントロールするために Insulin 分泌の亢進を来すと考えられるが、体内でエネルギー需要の増大を来した場合、これに対応して抗 Insulin 作用のある Glucagon や Adrenaline、或いは糖質コルチコイドの分泌が亢進することが十分考えられる。なお、本実験では肥満マウスのうちには副腎の重量が湿重量、比体重ともに減少し、また皮質の脂肪顆粒の染色性に濃淡のムラを認めたものがあったことから、血中のステロイド・ホルモンを測定していないため明言し得ないが、高度の肥満に陥ったマウスでは副腎皮質の疲労、或いは萎縮を来す可能性があるように思われる。

GT投与により視床下部の満腹中枢を障害したマウスでは多食の結果、摂取カロリーが消費エネルギーを

大きく上廻るために肝臓や脂肪組織では糖質からの脂肪合成が促進し、過剰カロリーが脂肪の形で脂肪組織に蓄積され、体重の著しい増加を来たすものと考えられる。

Insulin は糖質からの脂肪合成に重要な促進的役割を果たすが、本実験では肥満マウスの腓ラ氏島において Insulin 分泌の亢進を思わせる所見が得られた。従って、肥満マウスの肝臓及び脂肪組織における脂肪合成の促進及び脂肪組織における著明な脂肪蓄積には、腓ラ氏島における Insulin 分泌の亢進が関係していることは確実と思われる。¹³⁾ 松尾らは G T 投与により肥満を起こした C₅₇B L マウスでは、脂肪組織が肥大し、かつ脂肪組織における Acetate-¹⁴C からの脂肪合成 (Lipogenesis) が亢進することを認めた。

正常マウスの脂肪組織では脂肪細胞は球形であるが、肥満が高度となるにつれて次第に脂肪細胞が肥大し、かつ細胞の形が楕円形となり、細胞が石垣状に密に配列する傾向を認めた。これは肥大して容積を著しく増大した脂肪細胞が取りうる最も好都合で安定した形態であろうと思われる。

結 論

我々は dd 系雄マウスの腹腔内に Goldthioglucose の中毒量を 1 回注射し、肥満を起こしたマウスを肥満過程と肥満期に分けて体内の脂質代謝を生化学的及び組織化学的に検索し、次の結果を得た。

- 1) 肥満マウスの肝臓では、TG 及び総 Ch の含有量が対照に比べて高値であったが、Ch. ester 比及び FFA 値には対照との間に差がみられなかった。
- 2) 肥満マウスの血清リポ蛋白分画では、肥満度に比例して Pre- β リポ蛋白が著明に増加した。
- 3) 肥満マウスでは肝臓が肥大し、主として肝小葉の中心部に脂肪が沈着する傾向を認めた。
- 4) 肥満マウスでは膵臓が肥大し、ラ氏島の肥大及び β 細胞のみならず、 α 細胞の増殖の傾向を認めた。これらの所見は β 細胞からの Insulin 分泌のみならず、 α 細胞からの Glucagon 分泌の亢進を示唆した。
- 5) 肥満マウスのうちには組織学的に副腎皮質機能の亢進を示唆する所見を示すものがあった。しかし、高度に肥満したマウスでは、むしろ副腎皮質機能の低下を示唆する所見が得られた。

6) 肥満マウスでは肥満度に比例して腹腔内脂肪組織に脂肪の蓄積が顕著に認められたが、全時に脂肪細胞の肥大と変形が認められた。

本研究の要旨は第25回日本体質学会総会(昭和50年11月、福島市)において発表した。

謝 辞

本研究の実施にあたり、組織学的検査に御教示と御協力を賜った京大病理学教室岡本英二、垣内 洋先生ならびに血清リポ蛋白分画及び血清インシュリンの測定にあたり御協力を頂いた京都専売病院検査科の坂口日出男、玉田妙子の両氏に厚く感謝する。

参 考 文 献

- 1) 森本靖彦：病態生化学 I, 646~679 (1968) 朝倉書店
- 2) 内藤周幸：代謝および酵素 I, 96~103 (1971) 中山書店
- 3) 安岡 勲：四国医誌 22, 231 (1966)
- 4) 奥田拓道, 藤井節郎：代謝(臨時増刊) 613~618 (1974) 中山書店
- 5) Michelsen, O., Takahashi, S. et Craig, C. : *J. Nutrit.* 57, 541 (1955)
- 6) 岡部純一, 説田武：第15回日本内分泌学会西部々会発表 (1967)
- 7) 佐々木英継, 佐野隆志, 小山勝一, 阿部正和：糖尿病 18, 402, 410 (1975)
- 8) 中館与一, 京橋ミツ子：栄養と食糧 26, 217 (1973)
- 9) 金田尚志：食の科学 17, 115 (1974)
- 10) 五島雄一郎：脂質代謝異常の臨床 (1972) 南山堂
- 11) 福井 巖, 久城英人：臨床化学 II, 162~263 (1973) 中山書店
- 12) 近森一正, 藤井真一, 平野 勝, 増田和代, 楠崎浩, 和泉英彦, 手束卯一郎：日本内分泌学会誌 49, 344 (1973)
- 13) Matsuo, T. et Shino, A. : *Diabetologia* 8, 391 (1972)
- 14) 山村雄一：病気と代謝 87~97 (1975) 世界保健通信社



Photo. 1 肥満マウス(No. 50) (GT投与後18週目)



Photo. 2 肥満マウス(No. 50) (GT投与後18週目)
の腹腔内脂肪組織の著明な脂肪蓄積を示す



Photo. 3 対照マウス(No. 5)の肝の脂肪顆粒
(Sudan III 染色)10×4

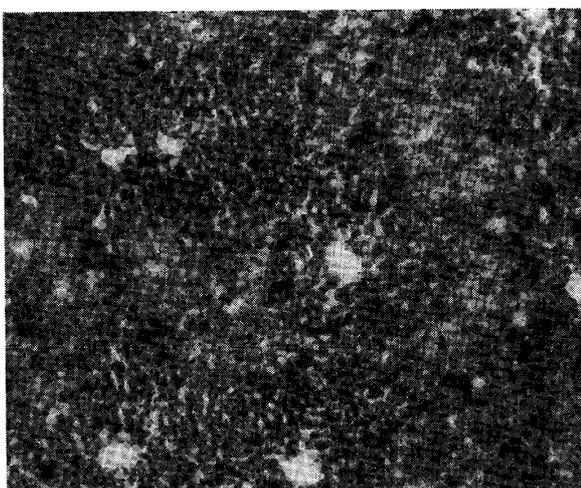


Photo. 4 肥満マウス(No. 78)の肝の脂肪沈着
(Sudan III 染色)10×4

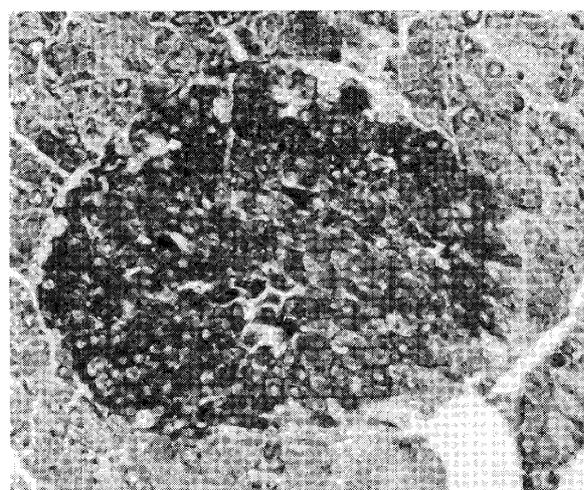


Photo. 5 対照マウス(No. 9)の膵ラ氏島のβ細胞
(Aldehyde-Fuchsin-Trichrome染色)10×20

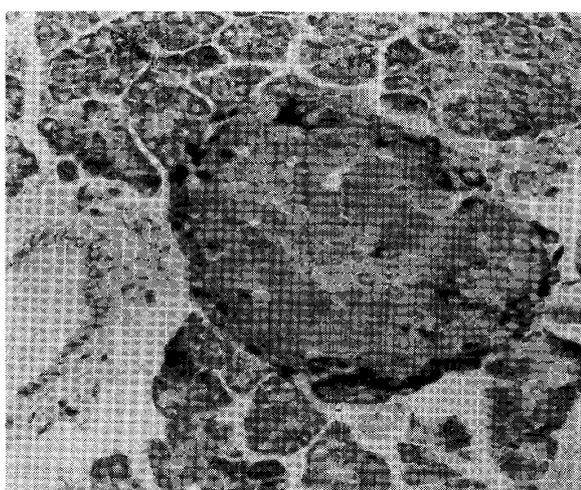


Photo. 6 対照マウス(No. 9)の膵ラ氏島のα細胞
(Silver nitrate 染色)10×20

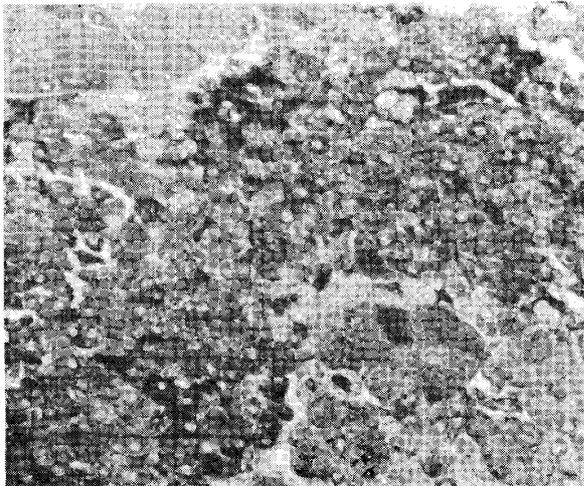


Photo. 7 肥満マウス (No. 50) の膵ラ氏島の肥大とβ細胞(Aldehyde-Fuchsin-Trichrome染色) 10×20

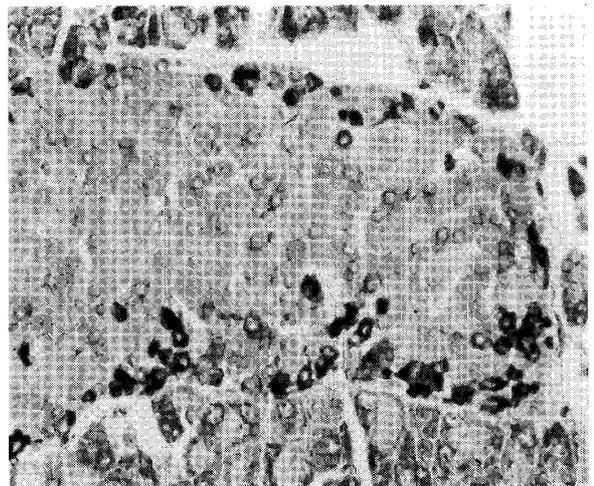


Photo. 8 肥満マウス(No. 50)の膵ラ氏島の肥大とα細胞(Silver nitrate 染色)10×20

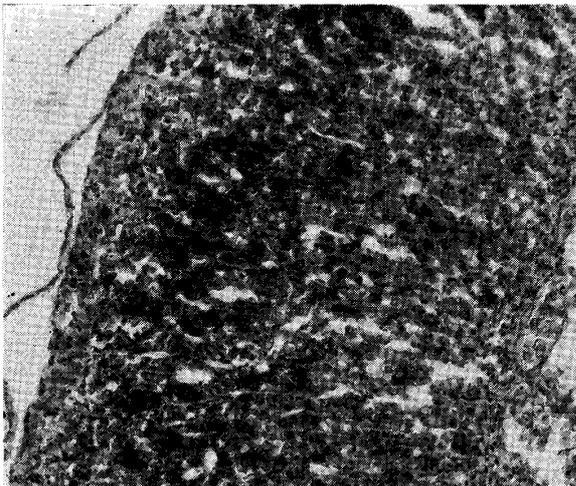


Photo. 9 対照マウス(No. 8)の副腎皮質の脂肪顆粒(Sudan III 染色)10×10

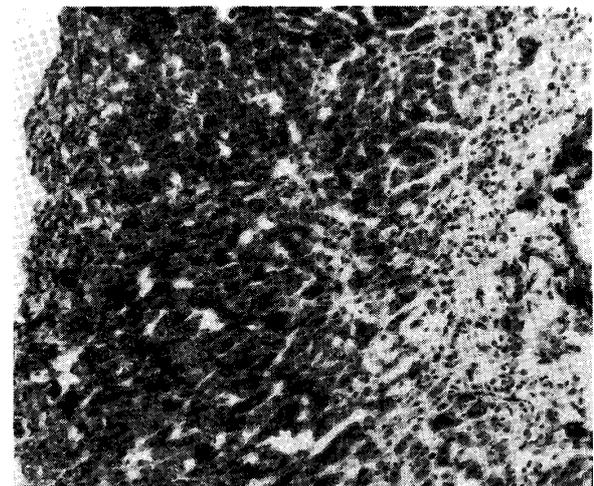


Photo. 10 肥満マウス(No. 72)の副腎皮質の脂肪顆粒の増加(Sudan III 染色)10×10

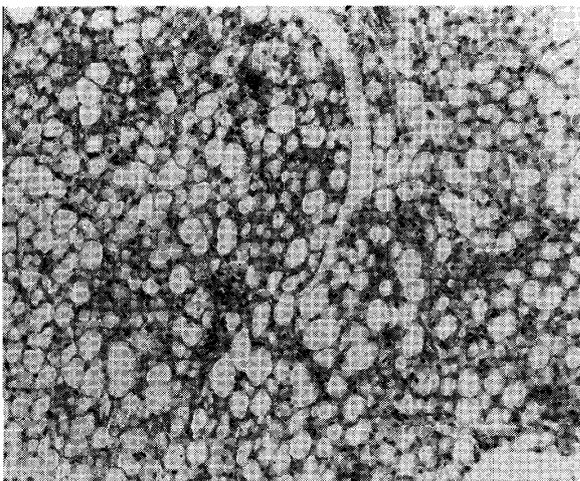


Photo. 11 対照マウス(No. 2)の脂肪組織(HE 染色) 10×10

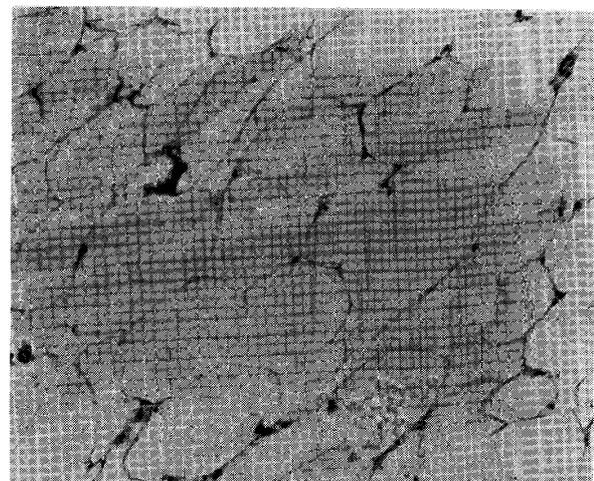


Photo. 12 肥満マウス(No. 50)の脂肪組織の脂肪細胞の肥大を示す(HE 染色)10×10