

シンドローム Xモデルとしての Wistar fatty ラットの 病態とインスリン抵抗性改善薬の効果に関する研究

学位論文内容の要旨

「シンドローム X」は高インスリン血症、耐糖能異常、高脂血症、高血圧、内臓脂肪型肥満などを併せ持つインスリン抵抗性を基盤とする病態であり、生活習慣病、とりわけ動脈硬化症の危険因子として注目されている。雄性 Wistar fatty ラットは、内臓肥満、耐糖能異常、高脂血症、高インスリン血症を呈することが知られており、肥満 2 型糖尿病モデル動物として利用されているが、「シンドローム X」でみられる高血圧や血管合併症については知見が少なかった。そこで本研究では、まず「シンドローム X」モデルとしての雄性 Wistar fatty ラットの有用性を明らかにするために、本ラットでの血管合併症、特に細小血管障害である腎症と高血圧の発症について検討した。次に、本ラットに対するインスリン抵抗性改善薬の効果について、腎症や高血圧との関係を中心に検討し、以下の結果を得た。

雄性 Wistar fatty ラットは 8 週齢頃より加齢とともに血漿グルコース、インスリンおよびトリグリセリド値が上昇し、それらにやや遅れて腎症指標であるアルブミンおよび蛋白の尿中排泄量が増加した。腎臓を病理組織的に検索したところ、lean ラットに比べて糸球体ボーマン囊の基底膜肥厚、メサンギウム領域の拡大など糸球体硬化病変とともに尿細管の細胞変性（基底膜肥厚、塩基性変性）が認められた。これらの変化はヒト糖尿病性腎症の初期病変の所見と類似していた。また、雌性 Wistar fatty や別のモデルである雄性 Zucker fatty ラットでも、肥満、高脂血症、高インスリン血症を発症したが、雄性 Wistar fatty ラットに比べて血漿グルコース値は低く、腎症指標の変化も軽微であることから、腎症の発症・進展に高血糖が重要な一因であることが示唆された。次に、雄性 Wistar fatty ラットの腎症発症に対し、インスリン抵抗性改善作用をもつ塩酸ピオグリタゾンの効果を検討した。塩酸ピオグリタゾンを 12 週間にわたって投与すると、高血糖、高インスリン血症、高脂血症はおおむね正常化した。このとき、アルブミンおよび蛋白の尿中排泄量も低下し、腎糸球体病変も改善した。

さらに、雄性 Wistar fatty ラットは 22 週齢頃より「シンドローム X」の病態の一つである高血圧を呈した。この血圧上昇も塩酸ピオグリタゾンの投与により

正常化し、このとき血圧と血漿インスリン値およびインスリン投与後の血糖値との間に良好な相関が認められた。また、本ラットのみならず食餌性インスリン抵抗性モデルであるフルクトース摂取ラットにおいても、塩酸ピオグリタゾンと同様の血圧低下作用を示した。

最後に、本ラットを用いて、塩酸ピオグリタゾンとは異なる機序でインスリン抵抗性改善作用を示すビグアナイド剤メトフォルミンの効果についても検討を加えた。塩酸ピオグリタゾンは単独で高ケトン血症改善作用を示すとともに、メトフォルミンとの併用により相加的な血糖低下作用を示した。また、両薬剤の併用は骨格筋におけるグリコーゲン含量を増加させ、塩酸ピオグリタゾンによる体重増加に対して軽減作用を示したことから、その有用性が示された。

以上の結果から、雄性 Wistar fatty ラットが高インスリン血症や高脂血症のみならず、高血圧や血管合併症の一つである腎症を発症し、典型的な「シンドローム X」の病態を呈すること、さらに、これらの病態に対してインスリン抵抗性改善薬である塩酸ピオグリタゾンが改善効果を有することが明らかとなった。従って、雄性 Wistar fatty ラットは、「シンドローム X」モデルとして糖尿病や動脈硬化症などのインスリン抵抗性と密接に関連した病態の解析や、その治療薬の開発・評価、さらには治療法の確立に極めて有用であると考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 齊 藤 昌 之

副 査 教 授 伊 藤 茂 男

副 査 教 授 安居院 高 志

副 査 助教授 木 村 和 弘

学 位 論 文 題 名

シンドローム X モデルとしての Wistar fatty ラットの 病態とインスリン抵抗性改善薬の効果に関する研究

「シンドローム X」は高インスリン血症、耐糖能異常、高脂血症、高血圧、内臓脂肪型肥満などを併せ持つインスリン抵抗性を基盤とする病態であり、生活習慣病、とりわけ動脈硬化症の危険因子として注目されている。雄性 Wistar fatty ラットは、内臓肥満、耐糖能異常、高脂血症、高インスリン血症を呈することが知られており、肥満 2 型糖尿病モデル動物として利用されているが、「シンドローム X」でみられる高血圧や血管合併症については知見が少なかった。本学位論文は、「シンドローム X」モデルとしての雄性 Wistar fatty ラットの有用性を明らかにするために、本ラットでの血管合併症、特に細小血管障害である腎症と高血圧の発症について検討し、更にそれらに対するインスリン抵抗性改善薬の効果を検証した研究結果をまとめたものである。

まず、雄性 Wistar fatty ラットでは 8 週齢頃より加齢とともに血漿グルコース、インスリンおよびトリグリセリド値が上昇し、それらにやや遅れて腎症指標であるアルブミンおよび蛋白の尿中排泄量が増加することを確認した。そこで、腎臓を病理組織的に検索したところ、糸球体ボーマン囊の基底膜肥厚、メサンギウム領域の拡大など糸球体硬化病変とともに尿細管の細胞変性（基底膜肥厚、塩基性変性）が認められた。これらの変化はヒト糖尿病性腎症の初期病変の所見と類似していた。また、雌性 Wistar fatty や雄性 Zucker fatty ラットでも、肥満、高脂血症、高インスリン血症を発症したが、雄性 Wistar fatty ラットに比べて血漿グルコース値は低く、腎症指標の変化も軽微であることから、腎症の発症・進展に高血糖が重要な一因であることが示唆された。さらに、雄性 Wistar fatty ラットの腎症発症に対するインスリン抵抗性改善作用をもつ塩酸ピオグリタゾンの効果を検討した。塩酸ピオグリタゾンを 12 週間にわたって投与すると、高血糖、高インスリン血症、高脂血症はおおむね正常化した。このとき、アルブミンおよび蛋白の尿中排泄量も低下し、腎糸球体病変も改善した。

次に、「シンドローム X」の病態の一つである高血圧について検討したところ、雄性 Wistar fatty ラットでは 22 週齢頃より血圧が高値となることが明らかとなった。この血圧上昇も塩酸ピオグリタゾンの投与により正常化し、このとき血圧と血漿インスリン値およびインスリン投与後の血糖値との間に良好な相関が認められた。また、本ラットのみならず食餌性インスリン抵抗性モデルであるフルクトース摂取ラットにおいても、塩酸ピオグリタゾンは同様の血圧低下効果を示した。

最後に、本ラットを用いて、塩酸ピオグリタゾンとは異なる機序でインスリン抵抗性改善作用を示すビグアナイド剤メトフォルミンの効果についても検討を加えた。塩酸ピオグリタゾンは単独で高ケトン血症改善作用を示すとともに、メトフォルミンとの併用により相加的な血糖低下作用を示した。また、両薬剤

の併用は骨格筋におけるグリコーゲン含量を増加させ、塩酸ピオグリタゾンによる体重増加に対して軽減作用を示したことから、その有用性が示された。

以上のように本研究によって、雄性 **Wistar fatty** ラットが「シンドローム X」モデルとして、糖尿病や動脈硬化症などのインスリン抵抗性と密接に関連した病態の解析や、その治療薬の開発・評価、さらには治療法の確立に極めて有用であることが明らかとなった。よって、審査員一同は、上記学位論文提出者鈴木正美氏が博士（獣医学）の学位を授与されるに十分な資格を有するものと認めた。