

氏名(国籍)	金永範 (韓国)
学位の種類	博士(学術)
学位記番号	博甲第1,584号
学位授与年月日	平成8年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	体育科学研究科
学位論文題目	高脂肪食及び高糖質食が膵臓のインスリン分泌と末梢組織のインスリン感受性および体脂肪蓄積に及ぼす影響の比較
主査	筑波大学教授 農学博士 鈴木正成
副査	筑波大学教授 医学博士 伊藤 朗
副査	筑波大学教授 医学博士 松田光生
副査	筑波大学教授 医学博士 山下 亀次郎

## 論 文 の 要 旨

### 1. 目的

高糖質食に比べて、高脂肪食が糖代謝能を低下させることは、多くの研究によって確認されているが、高脂肪食において、血中インスリン濃度は上昇している場合と上昇していない場合があり、見解が一致していない。また、高糖質食に比べて、高脂肪食が体脂肪蓄積を大きくすることは実証されているが、その遺伝子レベルでのメカニズムの解明は未だなされていない。

そこで本研究では、1日2食制の pair-feeding 下で、高脂肪食または高糖質食でラットを飼育し、次の5点について検討した。(1)高糖質食に比べて、高脂肪食が血中のインスリン濃度を上昇させるか否かを明確にするために、血中のグルコース濃度とインスリン濃度の日内変動を調べる。(2)膵臓におけるインスリンの合成と分泌に関与するプロインスリン、グルコーストランスポーター2 (GLUT2)、およびグルコキナーゼの、各遺伝子の発現に対する高脂肪食と高糖質食の影響の違いを明らかにする。(3)高糖質食に比べて、高脂肪食が糖代謝能を低下させるメカニズムを明らかにするために、骨格筋のインスリン受容体、GLUT1およびGLUT4の遺伝子発現を比較検討する。(4)骨格筋のインスリン受容体のアイソフォームの遺伝子発現が、高脂肪食と高糖質食でどのように違うかを調べる。(5)高糖質食に比べて、高脂肪食が体脂肪蓄積を大きくするメカニズムを明らかにするために、脂肪組織のリポたん白リパーゼ (LPL) とホルモン感受性リパーゼ (HSL)、および褐色脂肪組織の、脱共役蛋白質 (UCP) の遺伝子発現を比較検討する。

### 2. 方法および結果

(1)実験1：4週齢の Sprague-Dawley 系の雄ラット40匹を高脂肪食群(脂肪/炭水化物/たん白質=40/35/25%)と高糖質食群(5/70/25)に分け、1日2食制で等カロリー与える pair-feeding 法により、8週齢まで4週間飼育した。8週齢から9週齢にわたって血中のインスリン濃度とグルコース濃度の日内変動を測定した。その結果、高糖質食に比べて高脂肪食において、24時間を通して常に、血中のグルコース濃度は高くなり、逆に、血中のインスリン濃度は低くなることが確認された。

(2)実験2：実験1と同様の条件で10週間飼育した14週齢ラットを、食餌1時間後に各群10匹ずつ断頭屠殺し、膵臓のプロインスリン、GLUT2およびグルコキナーゼの各遺伝子発現を調べた。その結果、インスリン合成能の指標となるプロインスリンの mRNA 量は、高糖質食群と高脂肪食群の間に有意差を示さなかった。しかし、

インスリン分泌能の指標となる GLUT2 とグルコキナーゼの mRNA 量は、高糖質食群に比べて高脂肪食群で有意に小さくなった。

(3)実験 3：実験 1 と同様の条件で10週間飼育した14週齢ラットを、食餌1時間後に各群10匹ずつ断頭屠殺し、骨格筋のインスリン受容体、骨格筋のインスリン受容体、GLUT1およびGLUT4の遺伝子発現を調べた。その結果、インスリン受容体およびGLUT1の mRNA 量は、高糖質食群と高脂肪食群の間に有意差を示さなかった。しかし、インスリン反応性の骨格筋の GLUT4 の mRNA 量は、高糖質食群に比べて高脂肪食群で有意に小さくなった。

(4)実験 4：実験 1 と同様の条件で10週間飼育した14週齢ラットを、食餌1時間後に各群10匹ずつ断頭屠殺し、骨格筋のインスリン受容体のアイソフォームの遺伝子発現の遺伝子発現を調べた。その結果、インスリン受容体のアイソフォームの遺伝子発現の比率は、高糖質食群と高脂肪食群の間に有意差を示さなかった。

(5)実験 5：実験 1 と同様の条件で21週間飼育した25週齢ラットを、食餌1時間後に各群10匹ずつ断頭屠殺し、脂肪組織の LPL と HSL、および褐色脂肪組織の UCP の遺伝子発現を調べた。その結果、脂肪組織の LPL の mRNA 量は、高糖質食群に比べて高脂肪食群で高値を示したが、HSL の mRNA 量は両群で同じであった。また、褐色脂肪組織の UCP の mRNA 量は、高糖質食群に比べて高脂肪食群で低値を示した。

### 3. 結論

以上の結果から、ラットにおいて、高糖質食に比べて高脂肪食において、血中のインスリン濃度が低下するのは、膵臓β細胞によるインスリン合成の低下によるものではなく、インスリン分泌の低下によるものであることが明らかになった。また、高脂肪食で骨格筋の糖代謝能が低下するメカニズムは、GLUT1およびインスリン受容体の遺伝子発現の低下によるものではなく、インスリン反応性を有する GLUT4 の遺伝子発現の低下によることが判明した。さらに、高脂肪食で糖代謝能が低下する現象には、インスリン受容体の alternative splicing は関係していないことが分かった。また、高脂肪食による体脂肪蓄積増大のメカニズムには、脂肪組織の LPL の遺伝子発現量の増加による血中脂肪の取り込みの増大と、褐色脂肪組織の UCP の遺伝子発現量の減少による食事誘発性体熱産生の低下、などが関与していると推定された。

## 審 査 の 要 旨

本研究は、高糖質食に比べて、高脂肪食で膵臓のインスリン分泌が低下し、末梢組織のインスリン感受性が低下し、さらに体脂肪蓄積が増大するメカニズムについて、遺伝子工学および分子生物学手法を用いて遺伝子レベルで検討したものである。その結果、長時間の高糖質食に比べて高脂肪食により、常に、血中のインスリン濃度が低くなること、血中のインスリン濃度の低下は膵臓の GLUT2 とグルコキナーゼの遺伝子発現の低下によること、骨格筋の糖代謝の低下にはインスリン受容体の alternative splicing は関係していないこと、インスリン濃度が低くても脂肪組織への血中脂肪の取り込みは増大することなど、新事実を多く見出した。したがって、オリジナルの高い研究であると評価できる。

よって、著者は博士(学術)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。