

学位論文の要旨

所属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 病態解明医学講座 生殖病態生理学分野	氏名	村林奈緒
主論文の題名			
Maternal high-fat diets cause insulin resistance through inflammatory changes in fetal adipose tissue			
主論文の要旨			
<p>肥満妊娠は、肥満と妊娠の相乗効果により母体のインスリン抵抗性を増大させ、胎児の内分泌代謝環境にも影響を与える可能性がある。現代の肥満人口の増加は、脂質の過剰摂取が大きな原因の一つである。本研究は、高脂肪食負荷肥満妊娠モデルマウスを作製し、肥満妊娠が胎児の発育および代謝に及ぼす影響について検討した。</p> <p>(方法) 施設内動物実験委員会承認の下、雌性 C57BL6 マウスに 4 週間高脂肪食 (脂質 60kcal%) を与え、肥満マウスモデルを作製した。対象モデルには、普通食 (脂質 10kcal%) を与えた。この雌性マウスモデルと雄性 C57BL6 マウスを交配し、妊娠中も母獣に妊娠前と同じ高脂肪食または普通食を与え、妊娠 17 日目の母獣に対し、糖負荷試験後、胎児・胎盤を摘出した。胎児皮下組織の染色、アディポカインや炎症関連因子の mRNA 発現の解析 (リアルタイム PCR 法) を行い、高脂肪食群と普通食群とを比較した。</p> <p>(結果) 高脂肪食群の母獣は普通食群に比して妊娠前、妊娠中とも体重は有意に重かった。また、耐糖能低下を認めたが、胎児・胎盤重量は差が認められなかった。高脂肪食群の母獣は、血中インスリン値、遊離脂肪酸値、TNF-α 値が普通食群に比べて有意に高値であった。胎児においては、高脂肪食群の血糖値 (11.1 ± 2.9 vs. 4.0 ± 0.7 mg/dl, $p < 0.05$) および血中インスリン値 (20.6 ± 3.1 vs. 12.4 ± 2.0 ng/ml, $p < 0.05$) が有意に高値を示した。</p> <p>母獣の皮下脂肪組織、傍生殖器脂肪組織において、CD68、MCP-1、TNF-α mRNA 発現は亢進していた。胎児においては、皮下脂肪組織の HE 染色で、高脂肪食群の脂</p>			

肪細胞が肥大化していることが示された。また、胎仔皮下脂肪組織において CD68 mRNA (2.1 ± 0.1 A.U. vs. 1.6 ± 0.01 A.U., $p < 0.05$)、CCR2 mRNA (3.6 ± 0.5 A.U. vs. 2.1 ± 0.3 A.U., $p < 0.05$)、TNF- α mRNA (4.3 ± 0.6 vs. 2.6 ± 0.3 A.U., $p < 0.05$) 発現の亢進が認められ、GLUT-4 mRNA 発現は低下 (1.3 ± 0.06 vs. 1.6 ± 0.05 A.U., $p < 0.005$) していた。免疫組織染色でも、高脂肪食群の胎仔の脂肪組織において CD68 発現は亢進していた。

(考察) 今回のモデルにおいて、母獣の耐糖能低下が認められたことより、高脂肪食群の胎仔体重は増加すると考えられた。しかし、実際には高脂肪食群の胎仔は、血糖値および血中インスリン値が普通食群に比べて高値であったにもかかわらず、体重は普通食群の胎仔と変わらなかった。これは、高脂肪食群の胎仔において、インスリン抵抗性が増強していることを示唆する所見と考えられた。そこで、胎仔の脂肪組織に注目すると、高脂肪食群の胎仔では、脂肪組織における脂肪の蓄積が認められ、CD68、CCR2、TNF- α mRNA 発現が増強し、炎症変化がおこっていると考えられた。また、GLUT-4 発現は低下していた。以上より、高脂肪食群の胎仔は、脂肪組織において炎症所見が亢進し、GLUT-4 発現が低下することによって、インスリン抵抗性が亢進し、仔の発育に影響を及ぼした可能性があると考えられた。