



Different responsiveness in body weight and hepatic 11 β -hydroxy-steroid dehydrogenase (11 β -HSD) type 1 mRNA to 11 β -HSD inhibition by glycyrrhethinic acid treatment in obese and lean Zucker rats

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 李, 仁善 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1275

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 4 2 2 号	学位授与年月日	平成 16 年 3 月 2 3 日
氏 名	李 仁 善		
論文題目	Different responsiveness in body weight and hepatic 11β-hydroxysteroid dehydrogenase(11β-HSD) type 1 mRNA to 11β-HSD inhibition by glycyrrhetic acid treatment in obese and lean Zucker rats (グリチルレチン酸処置による 11β 水酸化ステロイド脱水素酵素(11β-HSD)の阻害に対する体重および肝 11β-HSD 1 型 mRNA の肥満およびやせ型 Zucker ラットにおける異なる反応性)		

論文題目

Different responsiveness in body weight and hepatic 11β -hydroxysteroid dehydrogenase (11β -HSD) type 1 mRNA to 11β -HSD inhibition by glycyrrhethinic acid treatment in obese and lean Zucker rats

(グリチルレチン酸処置による 11β 水酸化ステロイド脱水素酵素(11β -HSD)の阻害に対する体重および肝 11β -HSD 1 型 mRNA の肥満およびやせ型 Zucker ラットにおける異なる反応性)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

グルココルチコイド (GC) は肥満の発生に重要な役割を果たしていることが知られている。近年 GC 作用のコントロールには GC 代謝のキーエンザイムである 11β 水酸化ステロイド脱水素酵素 (11β -HSD) が大きく関与していることが明らかになってきた。 11β -HSD には 11β -HSD 1型と 11β -HSD 2型の2種類のアイソザイムが存在する。 11β -HSD 1型は肝臓、脂肪組織などに存在し、生体内では主に不活性型の GC を活性型に転換する reductase 作用を示す酵素である。最近肝臓および脂肪組織における 11β -HSD1 型活性と肥満との関連が報告されている。

グリチルレチン酸 (GE) は 11β -HSD の阻害薬として知られている。GE 投与がミネラルコルチコイド過剰症を引き起こすことはすでに報告されているが、GE が 11β -HSD システムの変化を通して体重調節にどのような影響を与えるかについての報告はなかった。今回我々はレプチン受容体遺伝子異常を有する肥満のモデル動物である Zucker ラットにおける GE 長期投与による体重調節および 11β -HSD 遺伝子発現について検討を行った。

〔材料及び方法〕

1. 生後8週の雄 Zucker ラットを肥満型 GE 非投与群(n=8)、肥満型 GE 投与群(n=8)、やせ型 GE非投与群(n=8)、やせ型 GE投与群(n=8)の4群に分けた。食餌量、飲水量および体重は毎日計測した。
2. GE(280 mg/kg/day)は飲水に溶解し、自由に摂取させた。
3. GE投与14週間後採血、肝臓および腎臓を摘出した。
4. 血漿コルチコステロンとレプチンはRIAにて測定した。肝臓における 11β -HSD 1型および腎臓における 11β -HSD2型の遺伝子発現はノーザンブロット法にて解析した。

〔結果〕

肥満型Zuckerラットにおいては食餌摂取量および体重とも GE投与群は非投与群と変化はなかった。一方やせ型 Zuckerラットにおいては GE投与3週目より非投与群に比べ有意に食餌摂取量が減少し($p<0.05$)、それに伴い体重の増加も投与4週目より著しく抑制された($p<0.05$)。

肝臓における 11β -HSD 1型および腎臓における 11β -HSD 2型の遺伝子発現は肥満型 Zucker ラットでは GE 投与により変化しなかったが、やせ型 Zucker ラットでは両者と

も有意に低下を示した ($p < 0.05$)。

血漿コルチコステロンは肥満型 Zucker ラットでは GE 投与群と非投与群の間に変化が認められなかったが、やせ型 Zucker ラットにおいては GE 投与群は非投与群に比べ有意に減少していた ($p < 0.05$)。

血漿レプチンは肥満型 Zucker ラットおよびやせ型 Zucker ラットともに GE 投与群では非投与群に比べ有意な減少を認めた ($p < 0.01$)。

〔考案〕

GC が摂食調節と肥満に密接に関与していることが知られている。GC代謝にとって重要な酵素である 11β -HSD1型と肥満との関連が注目されている。本研究においては GEの長期投与によりやせ型 Zucker ラットの体重増加の抑制および血漿コルチコステロン、肝臓の 11β -HSD 1型の遺伝子発現の低下を認めた。一方肥満型 Zucker ラットではこれらの変化は認められなかった。これはGEによる肝臓における 11β -HSD 1型の阻害が GC 代謝の変動を介して体重調節と関連し、やせ型 Zucker ラットと肥満型 Zucker ラットの間に於ける GE に対する異なる反応性を示すものであった。やせ型 Zucker ラットにおける GE による血漿レプチン低下は脂肪量の減少を反映しているものであると思われる。

肥満型 Zucker ラットの特徴としてレプチン受容体欠損を認めることより、GE作用にはレプチン受容体に関与している可能性が示唆された。

〔結論〕

GEの長期投与によりやせ型 Zucker ラットにおいて体重増加が抑制されることが明らかとなった。やせ型 Zucker ラットと肥満型 Zucker ラットの間に於けるGEに対する 11β -HSD 1型の異なる反応性が体重増加の差異と密接に関与し、そしてGE作用にはレプチン受容体が必要であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

グルココルチコイド(GC)は肥満の発生に重要な役割を果たしていることが知られている。近年GC作用のコントロールにはGC代謝のキーエンザイムである 11β 水酸化ステロイド脱水素酵素 (11β -HSD) が大きく関与していることが明らかになってきた。 11β -HSDには 11β -HSD 1型と 11β -HSD 2型の2種類のアイソザイムが存在する。 11β -HSD 1型は肝臓、脂肪組織などに存在し、生体内では主に不活性型の GC を活性型に転換する reductase 作用を示す酵素である。最近肝臓および脂肪組織における 11β -HSD 1型活性と肥満との関連が報告されている。

グリチルレチン酸(GE)は 11β -HSDの阻害薬として知られている。GE 投与がミネラルコルチコイド過剰症を引き起こすことはすでに報告されているが、GEが 11β -HSDシステムの変化を通して体重調節にどのような影響を与えるかについての報告はなかった。そこで申請者は、レプチン受容体遺伝子異常を有する肥満のモデル動物である Zucker ラットにおける GE 長期投与による体重調節および 11β -HSD遺伝子発現について以下の方法で検討を行った。

生後8週の雄 Zucker ラットを肥満型 GE非投与群 ($n=8$)、肥満型 GE投与群 ($n=8$)、やせ型 GE非投与群 ($n=8$)、やせ型 GE投与群 ($n=8$) の4群に分けた。

GE (280mg/kg/day) は飲水に溶解し、自由に摂取させた。

GE 投与14週間後に採血し、さらに肝臓および腎臓を摘出した。

血漿コルチコステロンとレプチンはRIAにて測定した。肝臓における 11β -HSD1 型および腎臓における 11β -HSD 2型の遺伝子発現はノーザンブロット法にて解析した。

得られた結果は以下の通りである。

肥満型 Zucker ラットにおいて GE 投与は、食餌摂取量、体重、 11β -HSD1 及び2型の発現、血漿コルチコステロン濃度に影響を与えなかった。一方、やせ型Zuckerラットにおいては、GE 投与により、食餌摂取量の低下による体重増加の抑制が見られ、 11β -HSD1及び2型の発現の低下や血漿コルチコステロンの低下が見られた。血漿レプチン濃度においては、肥満型およびやせ型 Zuckerラット共に GE 投与により低下が見られた。

以上の結果から、やせ型 Zuckerラットと肥満型 Zuckerラットの間に於ける GE投与に対する 11β -HSD 1型の異なる反応性が体重増加の抑制の差異と密接に関与していることを示した。審査委員会では、Zuckerラットにおける GEの体重増加抑制効果に 11β -HSD1の発現への関与を示したことを高く評価した。

審査の過程において、審査委員会は次のような質問を行った。

- 1) グリチルレチン酸の投与量の設定根拠について
- 2) 餌の摂取量の測定法について
- 3) 水分摂取量について
- 4) Northern blotting 法について
- 5) HSD-1とHSD-2の相同性は
- 6) レプチン受容体の分布について
- 7) Zucker ratを用いた理由について
- 8) グリチルレチン酸によるHSD-1及びHSD-2発現抑制と血中コルチコステロン濃度について
- 9) 肥満型 Zucker ratにおける HSD-1発現の低下とレプチン受容体の関係について
- 10) グリチルレチン酸による抑制とレプチン受容体との関係について

これらの質問に対し申請者の解答は概ね適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	梅 村 和 夫	
	副査	北 川 雅 敏	副査 沖 隆