

15. スンクスの STZ 誘発性 IDDM における高脂血症と肝臓脂肪の蓄積

大野 民生 堀 尾 文 彦¹⁾ 並 河 鷹 夫²⁾

田 中 慎³⁾ 鬼 頭 純 三⁴⁾

浜松医科大学 寄生虫学, 名古屋大学農学部 栄養生化学¹⁾, 同 動物遺伝制御学²⁾,
国立療養所中部病院 長寿医療研究センター³⁾, 名古屋大学医学部 動物実験施設⁴⁾

目 的

我々は、複雑なヒト糖尿病の病因や病態を解析するためには、齧歯目以外の動物種から新たなモデルを開発する必要があると考え、食虫目の実験動物であるスンクスで糖尿病モデルを開発・育成し、その病態解析を行っている¹⁾。前回の本学会の発表で、スンクスでは雌より雄の方が STZ (ストレプトゾトシン) 感受性が高く、雄個体 (NAG 系統) に 75 mg/kgBW 以上の STZ を腹腔内に単回投与すると、すべてが IDDM (インスリン依存型糖尿病) を発症することを報告した。今回は、STZ を過剰投与 (100 mg/kgBW) して重篤な IDDM を誘発させた雄スンクスに高脂血症と肝臓脂肪の蓄積を認めたため、その病態の解析とモデルとしての有用性を検討した。

材料と方法

本実験には、名古屋大学医学部動物実験施設で維持されている生後 3~7 カ月齢のスンクス NAG 系統²⁾の雄個体を使用した。非絶食下で STZ をクエン酸緩衝液 (pH 4.2) で溶解後、腹腔内に単回投与 (100 mg/kgBW) した。対照群には緩衝液のみを投与した。投与 10 日後に血糖値を自動測定器 (グルテスト E, 京都第一科学) により測定した後、血液と肝臓を採取した。血漿を分離した後、血中のトリグリセリド (TG), 総コレステロール (TC), リン脂質 (PL), 遊離脂肪酸 (NEFA) 濃度を自動分析器 (COBAS MIRA plus, 日本ロシュ) により、血中インスリン値を RIA キット (シオノ RIA, 塩野義) にて測定した。また、肝臓から脂質を抽出して、酵素法によるキットにて TG (トリグリカラー III, ベーリンガーマンハイム), TC (モノテストコレステロール, ベーリンガーマンハイム), PL (リン脂質 C-テスト, 和光純薬) を測定した。

結 果

対照群 ($n=7$) は血糖値: 73 ± 11 mg/dl (Mean \pm SD), 血中インスリン値: 10.96 ± 5.22 ng/ml であったのに対し、STZ 投与群 ($n=7$) は血糖値: 449 ± 43 mg/dl, 血中インスリン値: 0.25 ± 0.19 ng/ml であ

り、重篤な IDDM 症状を呈した。血中脂質濃度は対照群の TG: 23 ± 13 mg/dl, TC: 12 ± 4 mg/dl, PL: 30 ± 10 mg/dl, NEFA: 103 ± 26 μ Eq/l に比較して、STZ 投与群では TG: 899 ± 472 mg/dl, TC: 286 ± 149 mg/dl, PL: 447 ± 155 mg/dl, NEFA: 712 ± 255 μ Eq/l と、すべてにおいて有意に高い値を示した。さらに、体重に対する肝重量比は、STZ 投与群 ($6.3 \pm 0.6\%$) は対照群 ($5.3 \pm 0.8\%$) と比較して有意に高い値を示しており、STZ 投与群の肝臓は肥大していた。また、肝脂質濃度も対照群の TG: 2.1 ± 0.5 mg/g, TC: 1.3 ± 0.1 mg/g, PL: 12.1 ± 2.9 mg/g に比較して、STZ 投与群では TG: 63.3 ± 18.8 mg/g, TC: 1.6 ± 0.2 mg/g, PL: 13.8 ± 1.9 mg/g であり、とりわけ TG の蓄積が顕著であった。

考 察

STZ を過剰投与して重篤な IDDM を発症したスンクスは、顕著な高脂血症と肝臓脂肪の蓄積を呈した。その発症機序として、高脂血症ではインスリンの絶対的不足によるリポ蛋白質の異化障害が一因と推定される。また、肝臓脂肪の蓄積では、IDDM 下の血中 NEFA 濃度上昇による肝臓での TG 合成促進に対して、スンクスでは肝臓からのリポ蛋白質放出系に障害 (アポ B 欠損) のある^{3,4)} ことが起因していると推定される。これらの発症機構についてはさらに詳細な解析が必要であるが、STZ 過剰投与スンクスは重篤な IDDM 症状下での脂質代謝異常のモデルとして利用できると考えられた。

文 献

- 1) Ohno, T. and Namikawa, T.: *Lab. Anim. Sci.*, **46**, 107 (1996)
- 2) 織田銃一, 近藤恭司: 哺乳類科学, **33**, 13 (1976)
- 3) Yasuhara, M., Ohama, T., et al.: *J. Biochem.*, **110**, 751 (1991)
- 4) Nagayoshi, A., Matsuki, N., et al.: *J. Biochem.*, **117**, 787 (1995)