

メタボリックシンドロームとOLETFラット

大塚製薬（株）徳島研究所 河野一弥

はじめに

近年、わが国においては運動不足や欧米型の生活習慣の普及により、肥満・耐糖能障害・高脂血症・高血圧などのいわゆる生活習慣病が増加している。これらの疾病は軽症でもリスクファクターとして重複すると心血管疾患が飛躍的に増加すると言われている。このリスクファクターの上流に存在し、キープレイヤーとなって存在しているのが腹腔内の内臓脂肪の過剰蓄積であるということを強調したのがメタボリックシンドロームという概念である。その診断基準として内臓脂肪蓄積に加えて、高血糖・高血圧・脂質代謝異常のうち、2つ以上存在することとしている。そこで、本稿ではOLETFラットの糖尿病病態を紹介し、その病態がメタボリックシンドロームのモデル動物となりうるか検証したい。

OLETFラットの糖尿病病態

- 1) **臨床経過**；OLETFとコントロールであるLETOラットは1982年Charles River Canada Inc.から購入したLong-Evans系ラットから選抜交配より確立された¹⁾。OLETFラットは過食により体重が顕著に増加し、肥満を呈し、雄では生後20週令ころより、OGTT（Oral Glucose Tolerance Test;経口ブドウ糖負荷試験）によって糖尿病と診断される個体がみられる。
- 2) **OGTT**；生後25週令で雄はほとんどの個体で糖尿病と診断され、さらに加齢に伴って血糖値は上昇する。一方インスリン値は生後25週令では高インスリン血症となり、その後加齢に伴って上昇するが、生後60週令以降糖尿病が重度な個体はLETOラットより低くなる。このようにOLETFラットの糖尿病病態は高血糖が長期間持続し、高インスリン血症から低インスリン血症になる特徴を有している。
- 3) **血液検査**；LETOラットに比較して非絶食時の血糖値は生後18週令、血漿トリグリセライド（TG）値は生後6週令、血漿コレステロール値は生後21週令より有意に上昇する。特にTG値は顕著に上昇し、生後40週令でLETOラットに比べて5倍になる。そして、このTGの上昇に伴って腓ランゲルハンス氏島や筋組織などにTGが蓄積し、この蓄積がインスリン分泌異常やインスリン抵抗性を引き起こすという中性脂肪毒性説が提唱されている²⁾。
- 4) **MRI (Magnetic Resonance Imaging) 画像**；MRIを用いてOLETFラットの腹部の脂肪分布を調べたところ、LETOラットに比べて全腹部脂肪と腹腔内脂肪が著しく蓄積し、皮下は軽度であったことから、OLETFラットは内臓脂肪蓄積型の糖尿病と言える（図1）。

Abdominal Magnetic Resonance Image

OLETF (38W), BW 609g

LETO (38W), BW 512g

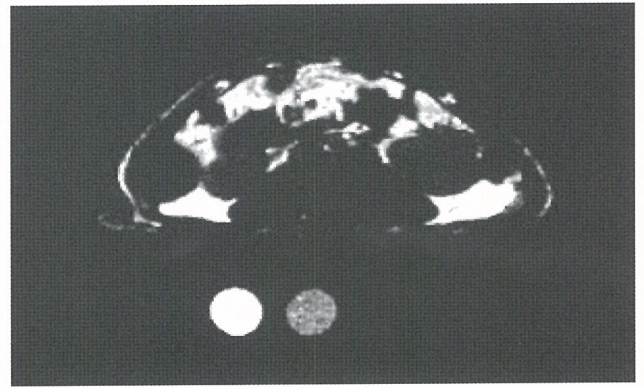
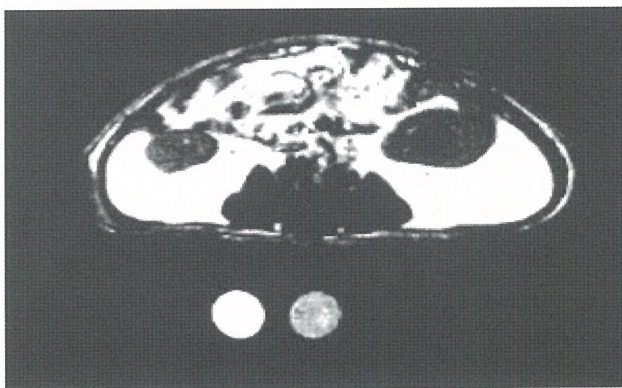


図1 MRI(Magnetic Resonance Imaging)を用いたOLETFラットとLETOラットの内臓脂肪（白色部）の分布
○；強度の基準物質として硫酸銅水溶液（左から10mM、1mM及び0mM）

5) **脂肪重量**；OLETFラットを生後6、12および30週令で内臓脂肪重量を測定したところ生後6週令からLETOラットに比較して有意に増加していた。

6) **中性脂肪合成酵素のMonoacylglycerolacyltransferase (MGAT) の変化**；OLETFラットは過食が糖尿病の発症の一因となっている。そこで過食以外の因子を検討するため、LETOラットの摂餌量をOLETFラットに与えたところ、摂餌量が同じであるにも関わらず、糖尿病の発症がみられた。このことは、過食以外にも糖尿病の発症原因が存在していることが示唆された。

これらの動物を調べたところ、図2に示した通り、制限食群とLETOラット群では体重に差がないにもかかわらず、制限食群ではLETOラット群に比較して内臓脂肪重量、血漿TG値および血漿レプチン値が増加していた。さらに、MGAT活性が小腸と肝で亢進していた。これらのことから、小腸と肝でのMGAT活性の亢進が内臓脂肪蓄積の原因の一つとなっていることが明らかにされている³⁾。

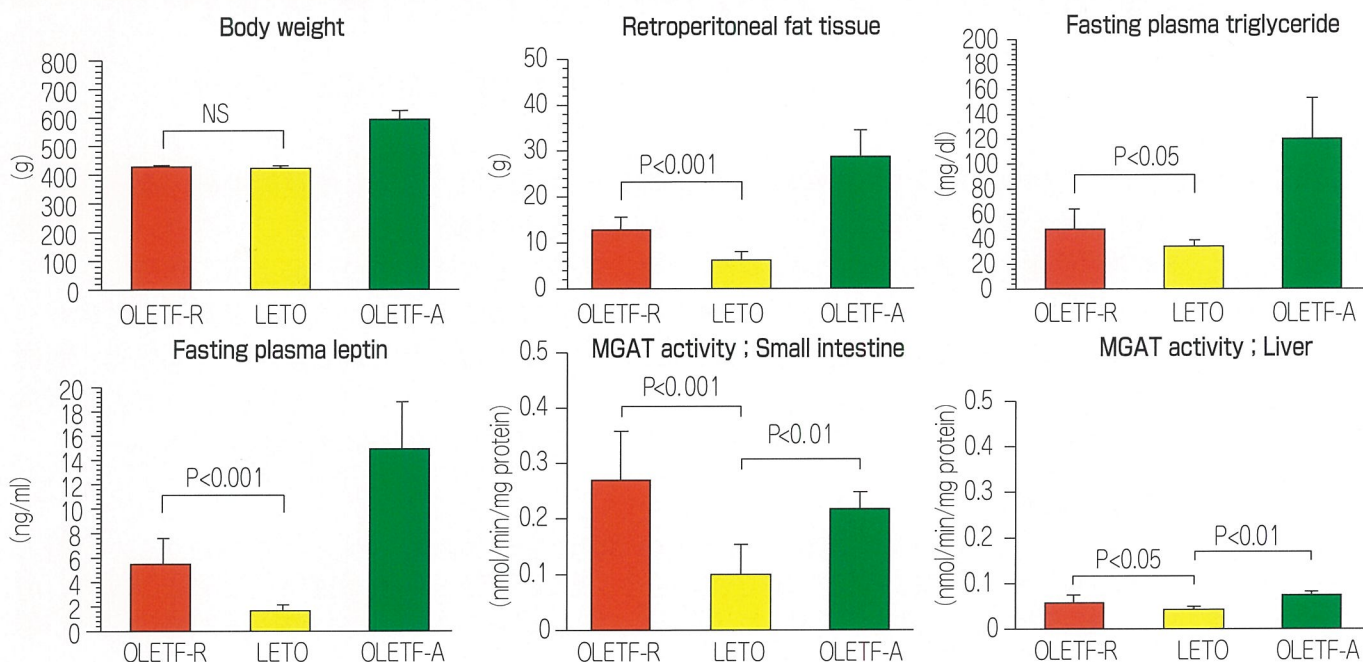


図2 LETOラット、OLETFラット制限群 (R) およびOLETFラット飽食群 (A) の体重、内臓脂肪重量、血漿TG値、血漿レプチン値および小腸と肝臓のMGAT活性値

まとめ

以上のようにOLETFラットの糖尿病病態をまとめると図3のようになる。まずOLETFラットは離乳直後より過食がみられ、この過食が内臓脂肪蓄積型肥満やさらには高TG血症、高血糖を引き起こし、これらが長期間持続し、生後50週令以上になると、高血圧を呈する。これらの病像はヒトのメタボリックシンドロームのプロファイルに類似し、診断基準にも合致し、さらには、Pravastatinなどの投与によって心血管疾患が形態的にも機能的にも改善されたことにより⁴⁾、OLETFラットはヒトのメタボリックシンドロームのモデル動物と言える。

LETOラット OLETFラット
(生後30週令) (生後30週令)



まとめ

1. 過食で肥満である。
2. 高血糖が長期間持続する。
3. 高インスリン血症から低インスリン血症となる。
4. 中性脂肪毒性がみられる。
5. 内臓脂肪蓄積型肥満である。
6. 脂肪合成酵素であるMGATの活性が亢進している。
7. 高血圧である。

図3 OLETFラットと糖尿病病態のまとめ

◆参考文献

- 1) Kazuya Kawano, *et. Al.*, Spontaneous long term hyperglycemic rat with diabetic complications Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) strain. *Diabetes* 41: 1422-1428, 1992.
- 2) Zhi-Wei Man *et. Al.*, Impaired B cell functional and deposition of fat droplets in islets as a consequence of hypertriglyceridemia in OLETF rats, a model of spontaneous non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 46: 1718-1724, 1997.
- 3) Yang Luan *et. Al.*, Pathogenesis of obesity by food restriction in OLETF rats increased intestinal monoacylglycerolacyltransferase activities may be a crucial factor. *Diabetes Research and Clinical Practice* 57: 75-82, 2002.
- 4) Yang Yu, *et. Al.*, Effect of Pravastatin on progression of glucose intolerance and cardiovascular remodeling in a type II diabetes model. *Journal of the American College of Cardiology* 44: 904-13, 2004.



SHR等疾患モデル共同研究会

事務局

〒606-8413 京都市左京区浄土寺下馬場町86番地
国際健寿ビル1F TEL & FAX : 075-761-2371
E-mail: dmcr@j.email.ne.jp

生産管理部 責任者 土倉 寛

〒433-8114 浜松市葵東3丁目5番1号
TEL & FAX : 053-414-0626
E-mail: shrtsuchikura@h5.dion.ne.jp