

氏名	永田 光信
学位の種類	博士 (薬学)
学位記番号	博甲第 809 号
学位授与の日付	平成 18 年 3 月 22 日
学位授与の要件	課程博士 (学位規則第 4 条第 1 項)
学位授与の題目	Monosodium glutamate (MSG) 誘発による ICR(CD-1)系肥満マウスの糖尿病病態に関する研究
論文審査委員(主査)	宮本 謙一 (医学部附属病院・教授)
論文審査委員(副査)	辻 彰 (自然科学研究科・教授), 米田 幸雄 (自然科学研究科・教授), 山田 清文 (自然科学研究科・教授), 横川 弘一 (医学部附属病院・助教授)

## Abstract

The number of diabetic patients is increasing every year, and new model animals are required to study the diverse aspects of this disease. An experimental obese animal model has been reported by injecting monosodium glutamate (MSG) to a mouse. We found that ICR-MSG mice on which the same method was used developed glycosuria. Both female and male mice were observed to be obese but had no polyphagia, and were glycosuric by 29 weeks of age, especially with males having a high rate of incidence (70.0%). Their blood concentrations of glucose, insulin, total cholesterol, and triglycerides were higher than in the control mice at 29 weeks. These high concentrations appeared in younger males more than females, and were severe in adult males. Also, the mice at 54 weeks of age showed obvious obesity and increased concentrations of glucose, insulin, and total cholesterol in the blood. The pathological study of ICR-MSG female and male mice at 29 weeks of age showed hypertrophy of the pancreatic islet. This was also observed in most of these mice at 54 weeks. It was recognized as a continuation of the condition of diabetes mellitus. From these result, the mice treated with MSG are thus considered to be useful as new experimental model animals developing a high rate of obese Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus without polyphagia.

## 要旨

本研究はMSG肥満モデルマウスを利用するために、MSGを新生仔の皮下に投与して肥満を誘発させたICR-MSGマウスから尿糖を出現する雌雄の個体が発見された。そこで本論文では、新しい実験的肥満型の2型糖尿病モデル動物になる可能性を模索し、ICR-MSGマウスの糖尿病の病態に関する研究として、若齢期と高齢期の糖尿病病態の検討を行った。

### 1 ICR-MSGマウスの若齢期の糖尿病病態の検討

ICR-MSGマウスの若齢期(3週齢~29週齢)の糖尿病病態の検査として、体重、摂餌量と飲水量、尿糖、血液生化学パラメータ(血糖値、インスリン濃度、各脂質濃度)、臓器重量、を測定し、糖負荷試験とインスリン負荷試験、病理学的検査を実施した。その結果、ICR-MSG雌雄マウスは、過食によらない肥満を発症した。ICR-MSG雄マウスは、尿糖出現率、血糖値、インスリン濃度、T-Cho濃度、TG濃度、LDH-Cho濃度、HDL-Cho濃度において、ICR-MSG雌マウスよりも明らかに高い値が認められた。ICR-MSG雄マウスの糖負荷試験とインスリン負荷試験の結果からは、2型糖尿病であることが判明した。ICR-MSG雌雄マウスの腹腔内脂肪組織重量と肩甲骨間脂肪組織重量は増加したが、脾臓重量の増加は認められなかった。病理組織学的所見では、ICR-MSG雌雄マウスに脾島肥大の肥大が認められたが、ICR-MSG雌マウスよりICR-MSG雄マウスの方が重度で例数も多かった。

以上の結果により、ICR-MSG雄マウスは新たな実験的肥満型の2型糖尿病のモデルマウスになることが確認された。

## 2 ICR-MSG マウスの高齢期の糖尿病病態の検討

ICR-MSG マウスにおける若齢期の糖尿病病態の検討の結果、ICR-MSG 雄マウスは肥満と2型糖尿病を高率に発症することが確認されたため、新たな実験的肥満型の2型糖尿病のモデルマウスになる可能性が確認された。そこで、著者は、ICR-MSG マウスの加齢による肥満と糖尿病の病態および合併症の発症の有無について調査するために高齢期(54週齢)まで無処置で飼育後、糖尿病病態の検討として、体重、血液生化学パラメータ(血糖値、インスリン濃度、各脂質濃度、肝機能)、臓器重量を測定し、病理学的検査を実施した。

その結果、ICR-MSG マウスを54週齢時に観察した結果、長期的に肥満を呈し、高血糖、高インスリン血症や膵島の肥大などを呈する2型糖尿病を発症していることが明らかとなった。しかし、ヒトの合併症に類似するような明らかな変化は諸臓器に観察されなかった。一方、肝臓では腫瘍性の変化が多く、例で認められたが腫瘍は小型、限局性で、全身性の影響は非常に少ないと考えられた。腫瘍以外の部分では、非アルコール性肝炎の病態に類似していると示唆した。

## 3 非過食性肥満による糖尿病発症メカニズムの仮説

以上の結果から、MSG皮下投与マウスの非過食性肥満による糖尿病発症メカニズムの仮説を提唱した(図-1)。

MSGをマウスに皮下投与すると、視床下部の弓状核と第3脳室の細胞が破壊され交感神経の緊張が低下する。一方、同部位の外側核の細胞には異常はないが副交感神経の緊張が高まる。その結果、視床下部から交感神経により影響を受けている肩甲骨間の褐色脂肪組織は白色脂肪化や脂肪燃焼の低下が起こるため、白色脂肪の蓄積がみられる。一方、外側核から副交感神経の緊張によって膵臓はインスリンの過剰分泌が促進されると同時に膵島の肥大化が誘発される。また、高インスリン血症はリポ蛋白リパーゼ活性の上昇により血中脂質の脂肪組織への取り込みが亢進するため、白色脂肪の蓄積が進行する。

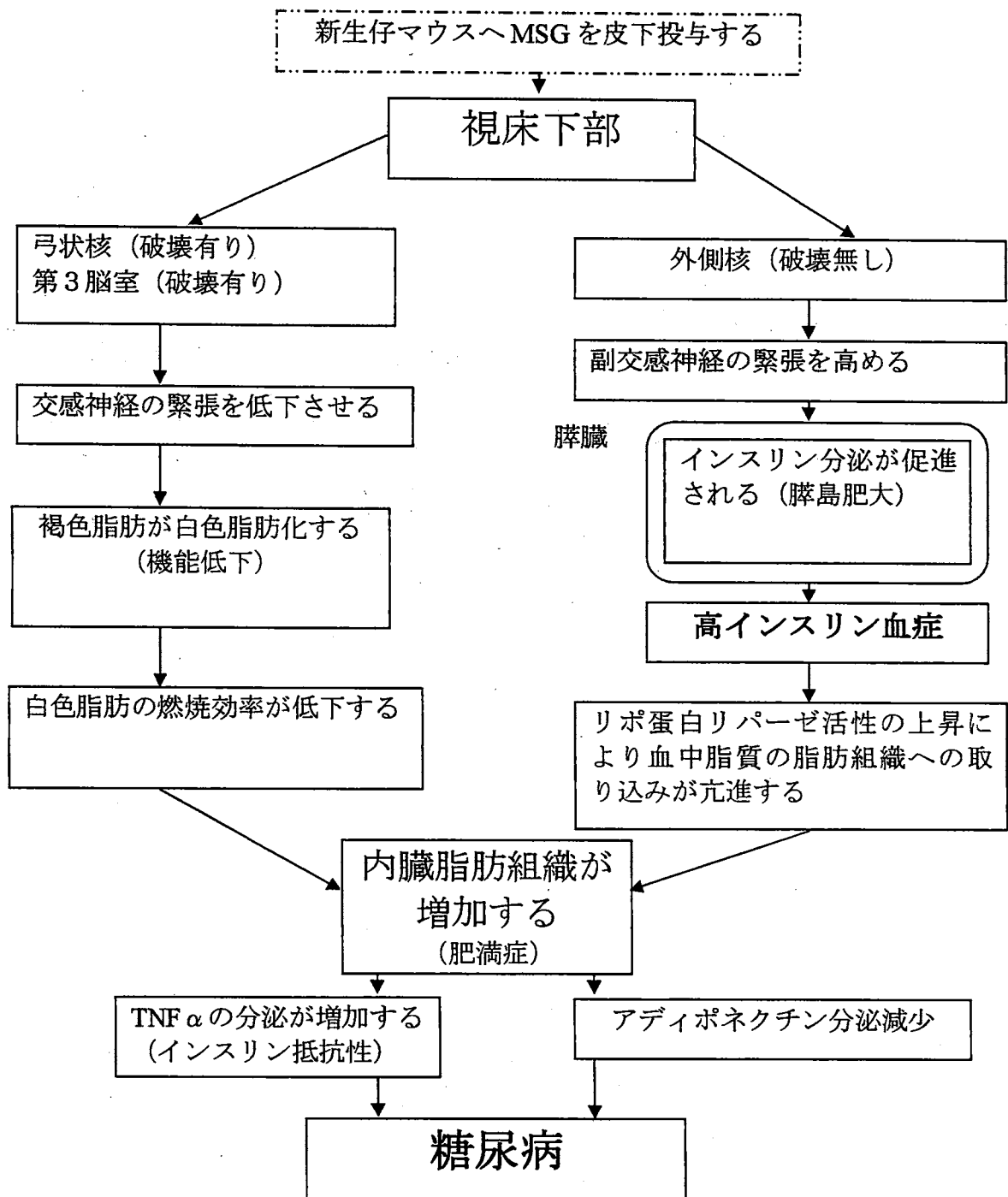
これらのことから非過食での内臓脂肪組織の増加と肥満症のメカニズムが推察された。また、内臓脂肪組織の増加は脂肪から分泌されるTNF $\alpha$ などの一部のアディポサイトカインが分泌され、インスリン抵抗性を増強したり、アディポネクチンの分泌が減少することによりさらに糖尿病が悪化すると考えられる。

今後、本仮説を検証することにより、過食によらない肥満・糖尿病を発症するメカニズムのモデル動物となる可能性がある。

## 4 まとめ

本研究において、正常マウスにMSGを投与することにより非過食の肥満症によって2型糖尿病を高率に発症することは今までに報告されておらず、今後、ICR-MSGマウスはヒトの肥満による糖尿病の発症機序解明に利用できる新たな実験的肥満2型糖尿病モデル動物として有用性であると考えられた。

図 - 1 仮説：MSG(monosodium glutamate)皮下投与マウスの非過食性肥満と糖尿病のメカニズム



## 学位論文審査結果の要旨

糖尿病患者は年々増加し、その多様な病態の解明には、多くの新たなモデル動物が求められている。マウスに monosodium glutamate (MSG) を投与することによって肥満モデル動物を作製する事が出来ることが報告されている。本研究は、MSG 投与したマウス (ICR-MSG マウス) が尿糖を発現することを見出したので、このマウスの糖尿病モデル動物としての可能性を詳細に検討したものである。

ICR マウスの新生仔に MSG 2 mg/g を 1 回、皮下投与することにより、雌雄マウスとも非過食性の肥満となり、29 週齢までに雄性で高率 (70.0%) に尿糖を呈した。29 週齢の血糖値、血中インスリン濃度、血中総コレステロール濃度、血中トリグリセライド濃度は、無処置対照マウスより高値であった。これらの高値は、雌性よりも雄性マウスの方が若齢時では増加し、かつ重篤であった。ICR-MSG 雄性マウスは耐糖能の低下とインスリン抵抗性が認められた。また 54 週齢の ICR-MSG 雄性マウスでも明らかな肥満を呈し、血糖値、血中インスリン濃度、および血中総コレステロール濃度の著明な増加が認められた。病理組織学的には、29 週齢の ICR-MSG 雌雄マウスに膵島の肥大が観察された。54 週齢でも大部分に膵島肥大が認められたことにより糖尿病状態の持続が推測された。このように ICR-MSG マウスは、従来より肥満研究あるいは糖尿病研究に繁用されている過食を伴う病態モデルではなく、非過食性の肥満 2 型糖尿病を高率に発症する新たなモデル動物であるため、今後の糖尿病研究に有用と考えられる為、本論文は博士 (薬学) を授与するに値すると評価された。