

## 研究報文

# 正常ラット及び多食ラットの血清脂質に 及ぼす食餌組成の影響

説田 武, 桑原 敦子, 田中 直子  
神野 和美, 米丸 高子

The Effect of Diet Composition on the Serum Lipids in the  
Normal and Polyphagic Mice.

Takeshi Setsuda, M.D., Atsuko Kuwabara, Naoko Tanaka,  
Kazumi Jinno and Takako Yonemaru.

### I. はじめに

糖質や脂肪の過剰摂取が成人病、とくに動脈硬化症、高脂血症、虚血性心疾患などの発症と関連があり、また過食が単純性肥満を発症しやすいと一般に考えられている。我々<sup>1),2),3)</sup>は先きにゴールドチオグルコース (GT) の注射により視床下部の満腹中枢を障害したマウスを標準飼料で飼育すると多食が起こり、体内では脂質代謝に異常を来たして肥満が起こることを報告した。

今回は食餌組成の変化が正常マウス或いは多食マウスの血清脂質或いは体内の脂質代謝に及ぼす影響を知る目的で、我々は正常マウス或いはGT注射によって惹起した多食マウスを標準食、高脂肪食或いは高糖質食でそれぞれ飼育して血清脂質及び体内の脂質代謝に及ぼす影響を比較検討した。

### II. 実験材料及び実験方法

体重 15 g 前後の dd 系雄マウスを一定の温度 (23±2°C) と湿度 (40±10%) で照明時間を一定に保った飼育室内で 1 週間飼育した後、実験に用いた。

正常マウスに標準食、高脂肪食或いは高糖質食を水と共に自由に与えてそれぞれ27週間、14週間或いは12

週間にわたり経過を観察し、それぞれ標準食群、高脂肪食群或いは高糖質食群とした。GT の中毒量 (体重 g 当り 1mg) をゴマ油に懸濁してマウスの腹腔内に 1 回注射して多食を起こさせたマウスを標準食、高脂肪食或いは高糖質食でそれぞれ27、14或いは14週間飼育した。標準食としてはオリエンタル酵母会社製のマウス飼育用 MF を用いたが、その成分組成を表 1 に示す。高脂肪食と高糖質食の成分組成を表 2 に示す。各群について血清中の総コレステロール (Ch), HDL-Ch, HDL-Ch/総 Ch 比, 中性脂肪 (TG), 遊離脂肪酸 (FFA), リン脂質 (LP) 及び肝の TG と FFA を測定すると共に血漿のインスリン, コルチコステロン及びリポプロテイン・リパーゼ活性 (PHLA) を測定した。肝, 睪丸, 副睪丸脂肪組織 (副睪脂), 動脈の組織学的検索をも行なった。

Table 1. Composition of the standard chow

粗蛋白質	22.4%
粗脂肪	4.3
粗灰分	6.6
粗繊維	3.9
可溶性無窒素物	49.3
エネルギー (kcal/g)	3.5

**Table 2.** Composition of the fat-rich and carbohydrate-rich chow

成分	高脂肪食	高糖質食
カゼイン	18.7%	18.7%
コーンスターチ	23.3	23.3
グラニュー糖	23.3	46.7
大豆油	14.0	4.7
ラード	14.0	—
*無機塩	3.8	3.8
**ビタミン粉末	0.9	0.9
セルロースパウダー	0.9	0.9
塩化コリン	0.9	0.9
シスチン	0.1	0.1
エネルギー (kcal/g)	4.9	3.7

\* McCollum's salt mixture

\*\* パンビタン末 (武田)

血清の各脂質の測定：

血清の総 Ch は Zak-Henly<sup>4)</sup> 法, TG は Fletcher<sup>5)</sup> 法, FFA は Itaya-Ui<sup>6)</sup> 改良法, PL は Hopfmayr-Fried<sup>7)</sup> 法により測定した. 血清の HDL-Ch はリン・タングステン酸-MgCl<sub>2</sub><sup>8)</sup> 法により測定した. すなわち, 血清にリン・タングステン酸 Na と MgCl<sub>2</sub> を加えて LDL (low density lipoprotein) と VLDL (Very low density lipoprotein) を沈殿させ, 上澄中に残った HDL (high density lipoprotein) に含まれるコレステロールを化学的に測定した.

血漿のリポプロテイン・リパーゼ活性 (PHLA) の測定は, 福井<sup>9)</sup> らの方法に従い, 活性化基質緩衝液 (Intralipid+人血清) にヘパリン静注後の血漿を加えて 37°C で30分間作用させて生じた FFA を比色定量した.

血清のインスリン値は, 持田製薬のインスリン RIA キットを用いて測定した. 血清のコルチコステロン値は, Zenker<sup>10)</sup> の改良法に準じて蛍光測定を行った.

肝の TG と FFA の測定: 肝切片約 300 mg をクロロホルム・メタノール混液 (2:1v/v) 中で水冷しながらホモジナイズし, 上澄を Folch 法で水洗し, 3,000 rpm で10分間遠沈して得た下層のクロロホルムを除去した後, Isopropanol を加えて抽出したのについて TG と FFA を測定した.

組織学的検索: エーテル麻醉下で採血, 致死させたマウスから肝, 膵, 副腎を摘出し, 膵はブアン固定, その他は10%ホルマリン水溶液で固定した後, ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を行なった. 肝

と副腎の切片を直ちに O.C.T. (アモス社製) で包埋した後, コールドトームを用いて凍結切片を作りズダンⅢによる脂肪染色を行なった. 膵ラ氏島の α-細胞を Grimelius 法で染色し, β-細胞の数を間接的に求め, 又ラ氏島の面積を Abbe 式描画装置とプランメーターを用いて測定した.

### III. 実験成績

I. 正常マウスを標準食, 高脂肪食或いは高糖質食で飼育した際の血清脂質及び体内の脂質代謝の変動

1. 一般的所見: 標準食群では前値が平均 19.9 g であった体重が漸増し20週では約 2 倍に増加したが, 以後27週までは殆んど変化がなく, 又1日の平均摂取エネルギーは前値が平均 9 kcal で, 体重と略々同様の増加傾向を示した. (Fig. 1, 2) マウスの生存率は 60% (85匹中51匹が生存) であった. 高脂肪食群では, 体重は9週まで増加傾向を示したが, 以後14週までは殆んど変化がなく, 又1日の平均摂取エネルギーは僅かに増加の傾向を示した. (Fig. 1, 2) マウスの生存率は4週が87%, 7週が56%, 10週が37%, 14週が25%であった. 脱毛が3週頃から現われ, 肝表面に白斑を認めたものが数例あった. 高糖質食群では, 体重は4週までは軽度に増加したが, 以後減少して9~10週では前値に戻り, 12週では前値を僅かに下回った. 又, 1日の平均摂取エネルギーは2週後にやや増加したが, 以後減少傾向を示した. (Fig. 1, 2) マウスの生存率は4週が90%, 7週が55%, 10週が23%と著減した. マウスは毛並が悪く, 4週以後急に衰弱し, 動作が鈍く, 便秘の傾向を認めた.

#### 2. 血清脂質の変動

標準食群では, 血清の総 Ch は前値が平均 92 mg/dl で, 10週までは変化がなく, 14週以後に増加したが, HDL-Ch は前値が平均 69 mg/dl で7週以後軽度に減少した. HDL-Ch/総 Ch 比(%)は前値が平均75%で14週以後に減少した. (Fig. 3) 血清の TG は前値が平均 88.3 mg/dl で7~10週後に増加したが, PL と FFA は前値がそれぞれ平均 200 mg/dl と 824 μEq/l で, いずれも週を追っての変化はみられなかった. (Fig. 4)

高脂肪食群では, 血清の総 Ch は10週以後増加したが, HDL-Ch は軽度に減少した. 従って, HDL-Ch/総 Ch 比は減少し, 標準食群の値を下回った (Fig. 3) 血清の TG は10週以後軽度に増加し, PL も4~10週後に増加したが, FFA には変化がなかった. (Fig. 4)

高糖質食群では, 血清の総 Ch は4~10週後に増加し

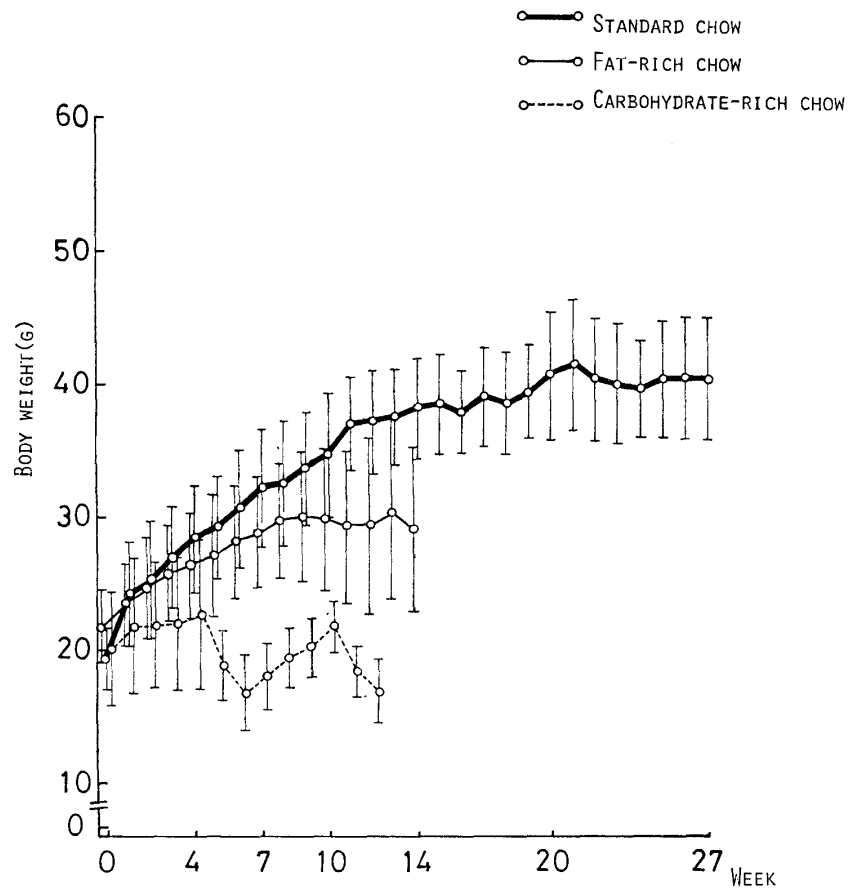


Fig. 1. Variations of body weight in the normal mice fed on the standard, fat-rich or carbohydrate-rich chow

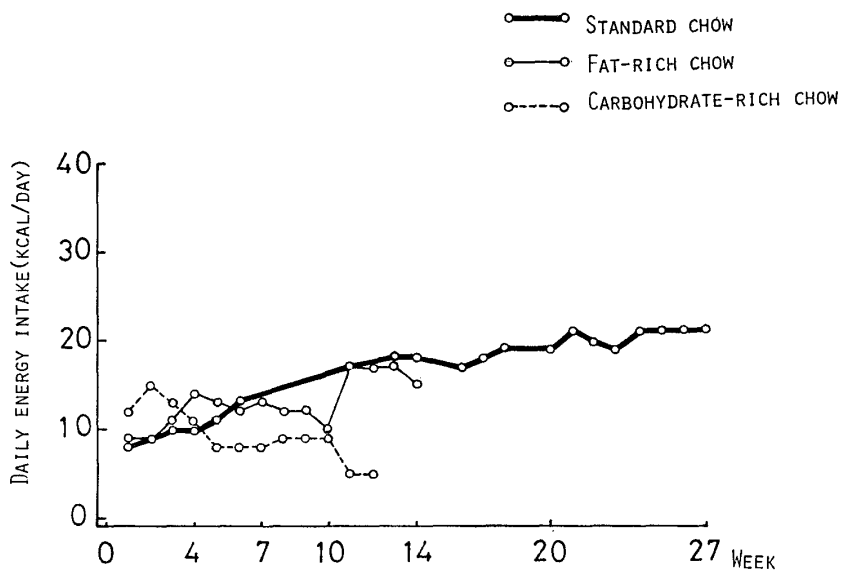


Fig. 2. Variations of daily energy intake in the normal mice fed on the standard, fat-rich or carbohydrate-rich chow

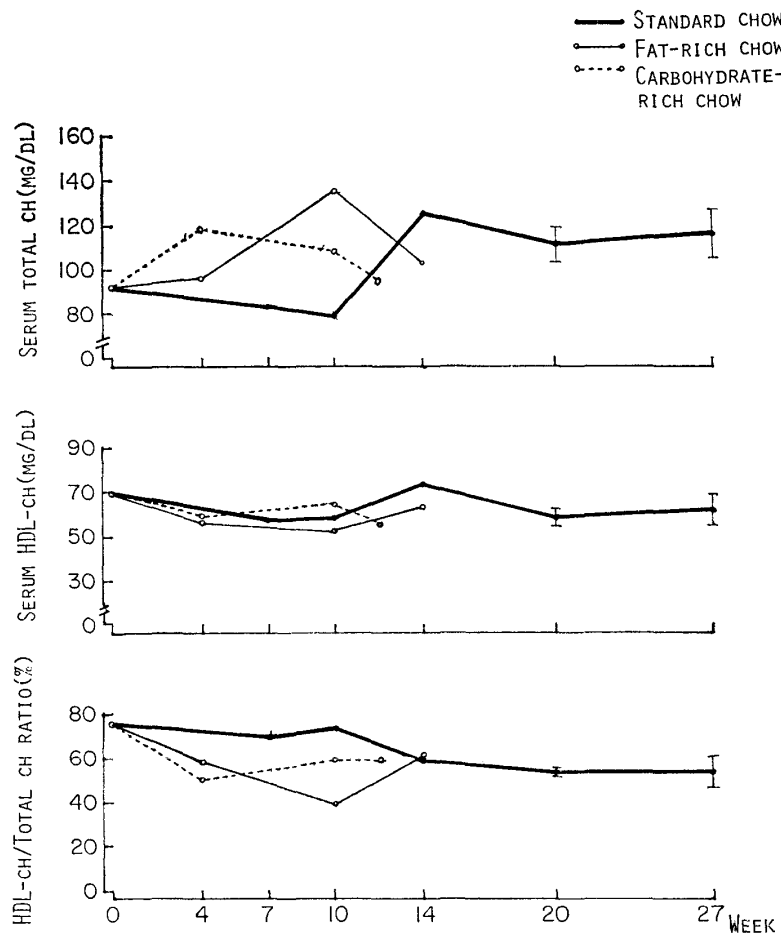


Fig. 3. Variations of serum total cholesterol and HDL-cholesterol levels in the normal mice fed on the standard, fat-rich or carbohydrate-rich chow

たが、HDL-Ch は軽度に減少した。HDL-Ch/総 Ch 比は減少し、標準食群の値を下回った。(Fig. 3) 血清の TG と PL は 4~10 週後に増加し、FFA も 10 週後に増加した。(Fig. 4)

### 3. 肝の TG 及び FFA の変動 (Fig. 5)

標準食群では、肝の TG は前値が平均 13.6 mg/g で 14 週後に軽度の減少を示したが、20 週以後は増加した。肝の FFA は前値が平均 36.5  $\mu$ Eq/g で 14 週までは次第に著減したが、それ以後は回復の傾向を示した。

高脂肪食群では、肝の TG と FFA は次第に著減した。

高糖質群では、肝の TG は 10 週後に軽度の増加を示した。肝の FFA は 10 週までは軽度に減少したが、標準食群との間に大差がなかった。

### 4. 血清のインスリン及びコルチコステロン値の変動 (Fig. 6)

標準食群では、血清のインスリン値は前値が平均 10  $\mu$ U/ml で 20 週までは著変がなく、27 週後に増加し

た。血清のコルチコステロン値は前値が平均 6.5  $\mu$ g/dl で 10 週以後に増加した。

高脂肪食群と高糖質食群では、いずれも血清のインスリン値に著変がないが、血清のコルチコステロン値が 4 週以後に増加した。

### 5. 血漿の PHLA 値の変動 (Fig. 7)

標準食群では、血漿の PHLA 値は前値が平均 0.15  $\mu$ mol FFA/ml/min で 10 週後に著増し、以後 27 週まで軽度に増加した。

高脂肪食群と高糖質食群では、血漿の PHLA 値は 10 週までは変化がなく、標準食群の値を下回ったが、高脂肪食群では 14 週後に増加を、また高糖質食群では 12 週後に減少を示した。

### 6. 肝、副腎、副睪脂及び睪ラ氏島の組織学的変化

標準食群では、マウスの発育に伴い肝の脂肪沈着が増加し、又副睪脂の脂肪細胞が増大傾向を示した。睪ラ氏島の面積は前値が平均  $11.0 \times 10^3 \mu^2$  で週を追って増大傾向を示し、27 週では有意の増大 (平均  $18.7 \times$

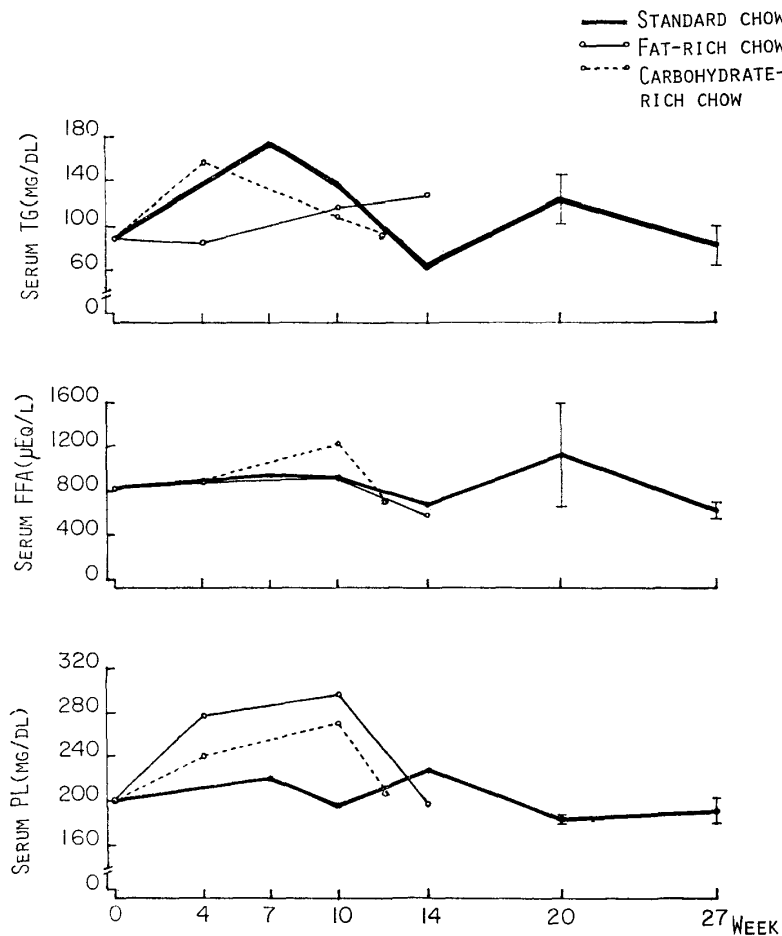


Fig. 4. Variations of serum TG, FFA and PL levels in the normal mice fed on the standard, fat-rich or carbohydrate-rich chow

$10^3\mu^2$ ) を示した。 $\alpha$ -細胞の数は前値が平均22/ラ氏島で  $\beta$ -細胞とともに週を追って増加の傾向を示し、20週では有意の増加(平均35/ラ氏島)を示した。副腎皮質のズダン顆粒は14週で増加したが、20週以後は僅に減少の傾向を認めた。

高脂肪食群では、肝の脂肪沈着は軽度で、14週では肝細胞に殆んど脂肪顆粒を認めず、著明な細胞浸潤と肝細胞の壊死を認めた。副腎脂の脂肪細胞は4週以後僅かに増大傾向を示した。脾ラ氏島の面積は10週以後に有意の増大(平均  $20.8 \times 10^3 \mu^2$ )を示したが、 $\alpha$ -細胞数には変化がなかった。副腎皮質のズダン顆粒は10週以後著増したが、皮質の幅には著変がなかった。

高糖質食群では、肝細胞の脂肪沈着が10週で増加したが、12週では殆んど脂肪顆粒を認めず、肝細胞の配列の乱れや細胞浸潤と肝細胞の壊死が数例にみられた。副腎脂の脂肪細胞は4週で増大傾向を示したが、10週では細胞が縮小する傾向を認めた。脾ラ氏島の面積は4週以後有意の増大(平均  $21.1 \times 10^3 \mu^2$ )を示し、又  $\alpha$ -細胞も有意の増加を示し、10週以後は著増(平

均40~44/ラ氏島)した。

副腎皮質のズダン顆粒は4—10週で増加したが、12週では減少した。

II. 多食マウスを標準食、高脂肪食或いは高糖質食で飼育した際の血清脂質及び体内の脂質代謝の変動

#### 1. 一般的所見

GT 注射後1週以内に180匹中28%のマウスが中毒死したので、残りの生存マウスを標準食で27週間飼育したところ、約30%のマウス(39匹)では4~14週後に体重が直線的に著増したが、14週以後は体重の増加が緩慢となり、27週以後は体重の増加が殆んどみられなかった。(Fig. 8) 1日の平均摂取エネルギーは25週までは次第に増加したが、それ以後は減少傾向を示した。(Fig. 9)

肝、脾、副腎脂の重量は漸増し、肝は黄色をおび、20週以後は肝の割面に“にくずく肝”様の像を認めた。

GT 注射マウス230匹中、1週以内に35%のマウスが中毒死したので、残りの生存マウスのうち72匹を高脂肪食で、また77匹を高糖質食でそれぞれ14週間飼育

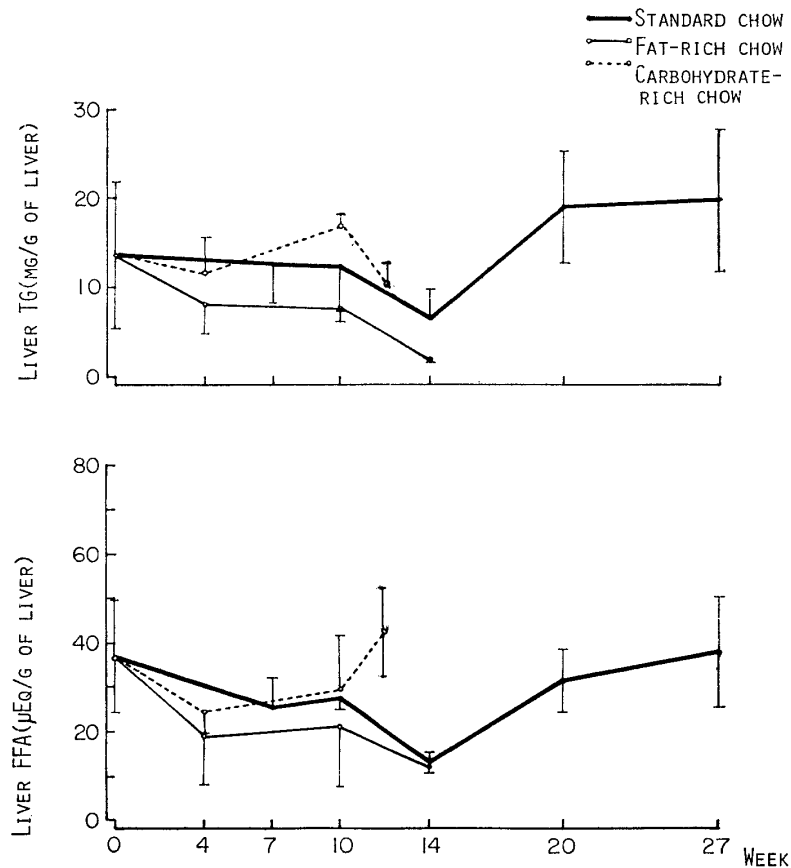


Fig. 5. Variations of liver TG and FFA levels in the normal mice fed on the standard, fat-rich or carbohydrate-rich chow

した。

高脂肪食で飼育したマウスの体重は12週までは漸増したが、それ以後は減少し、全体として標準食で飼育した場合を大きく下回った。しかし、そのうちの2例は体重が急速に増加して高度の肥満を来した。(Fig. 8) 1日の平均摂取エネルギーは5週以後増加したが、標準食の場合に比べると著明に少なかった。(Fig. 9) 高度に肥満した2例では肝、膵、副睪脂の重量が著増し、肝の剖面では“にくづく肝”の像を認めた。

高糖質食で飼育したマウスでは、体重が5週まで増加したが、それ以後は体重が殆んど増加しなかった。(Fig. 8) 1日の平均摂取エネルギーは3週までは増加したが、その後は漸減した。(Fig. 9)

## 2. 血清脂質の変動

標準食で飼育した多食マウスでは、血清の総 Ch は漸増したが、HDL-Ch は漸減した。従って、HDL-Ch/総 Ch 比は漸減し、20週以後は有意の減少を示した。(Fig. 10) 血清の TG は7~20週後に増加し、また FFA は10~20週後に増加した。

血清の PL は10週以後に漸増した。(Fig. 11)

高脂肪食で飼育した多食マウスでは、血清の総 Ch が漸増し、HDL-Ch が減少した結果、HDL-Ch/総 Ch 比が漸減した。(Fig. 10) 血清の TG は4週後に増加したが、その後は漸減し、また FFA は4~10週後に減少した。血清の PL は10週以後増加して標準食の場合を僅かに上回った。(Fig. 11)

高糖質食で飼育した多食マウスでは、血清の総 Ch は高脂肪食の場合と同様、漸増したが、HDL-Ch は漸減した。従って、HDL-Ch/総 Ch 比は漸減した。(Fig. 10) 血清の TG は高脂肪食の場合と同様、4週後に増加したが、その後漸減した。

血清の FFA には著変がなく、また PL は4週以後に漸増した。(Fig. 11)

## 3. 肝の TG と FFA の変動 (Fig. 12)

多食マウスを標準食で飼育すると、肝の TG が10週以後次第に著増し、肝の FFA は20週後まで著減した。

多食マウスを高脂肪食或いは高糖質食で飼育すると、肝の TG は10週までは著減したが、14週後には高脂肪食の場合は増加を、高糖質食の場合は減少を示した。肝の FFA は高脂肪食、高糖質食ともに減少したが、

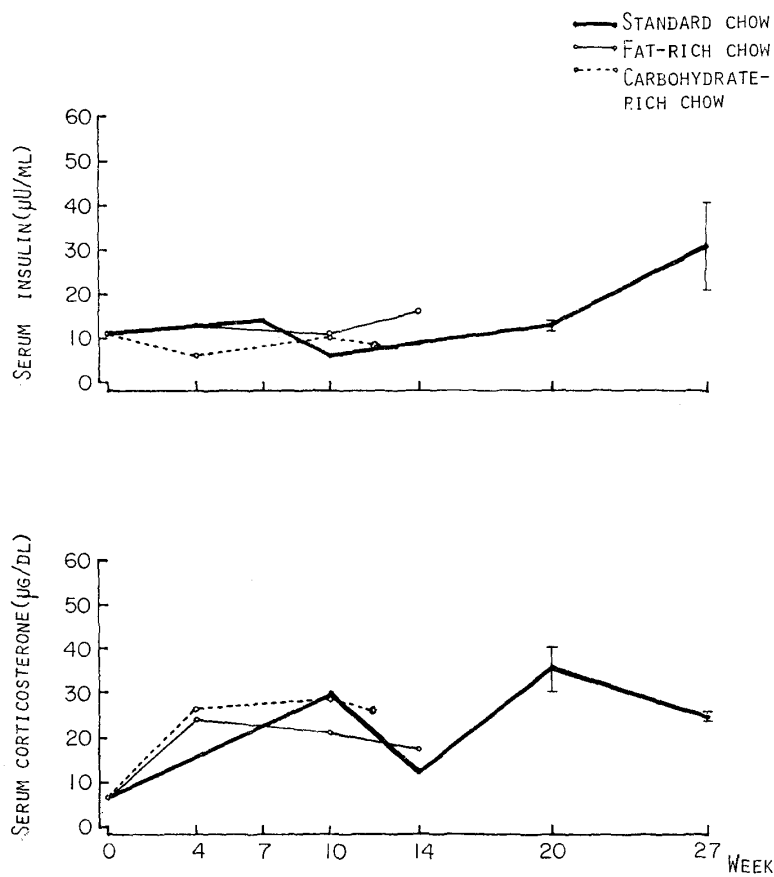


Fig. 6. Variations of serum insulin and corticosterone levels in the normal mice fed on the standard, fat-rich or carbohydrate-rich chow

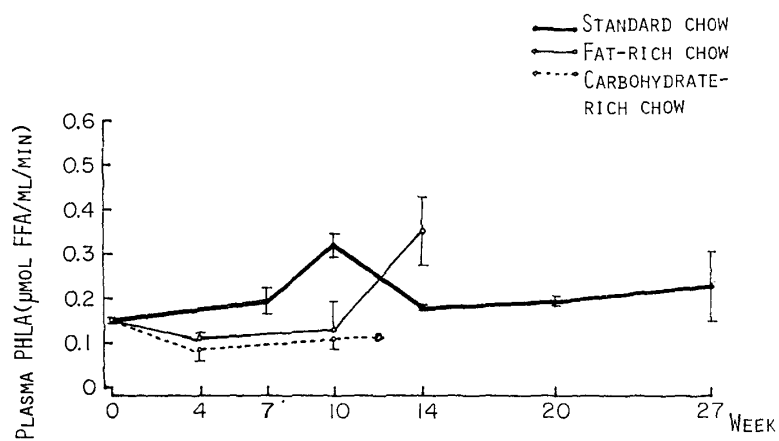


Fig. 7. Variations of plasma PHLA levels in the normal mice fed on the standard, fat-rich or carbohydrate-rich chow

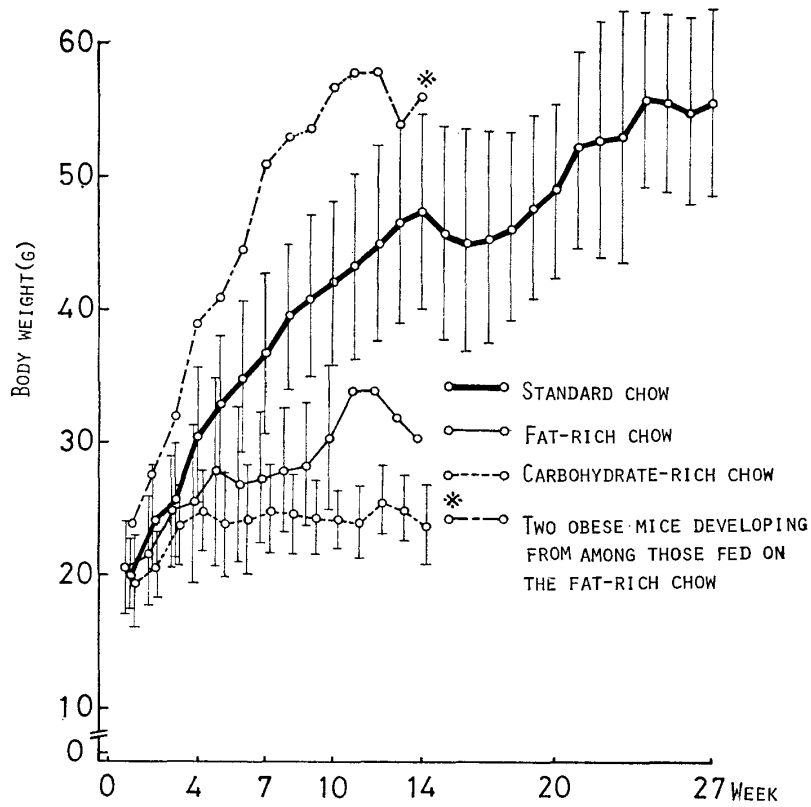


Fig. 8. Variations of body weight in the GT-induced polyphagic mice fed on the standard, fat-rich or carbohydrate-rich chow

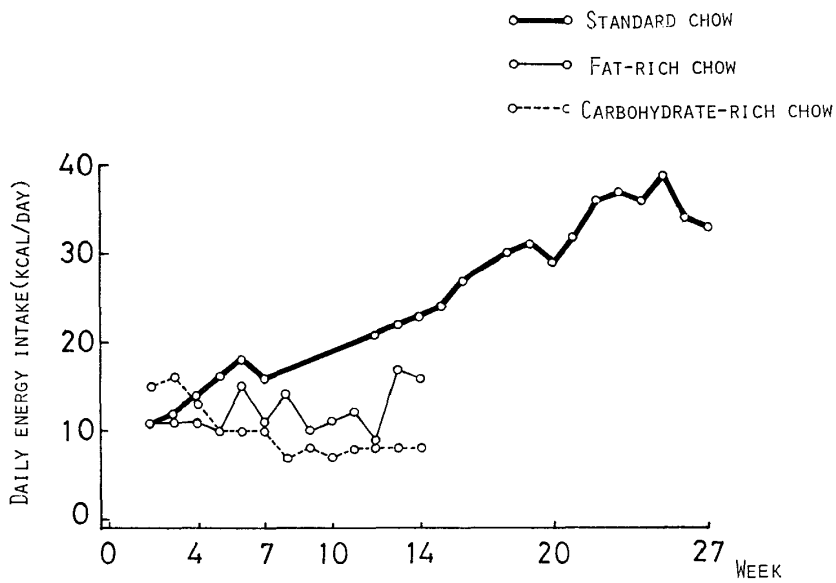


Fig. 9. Variations of daily energy intake in the GT-induced polyphagic mice fed on the standard, fat-rich or carbohydrate-rich chow



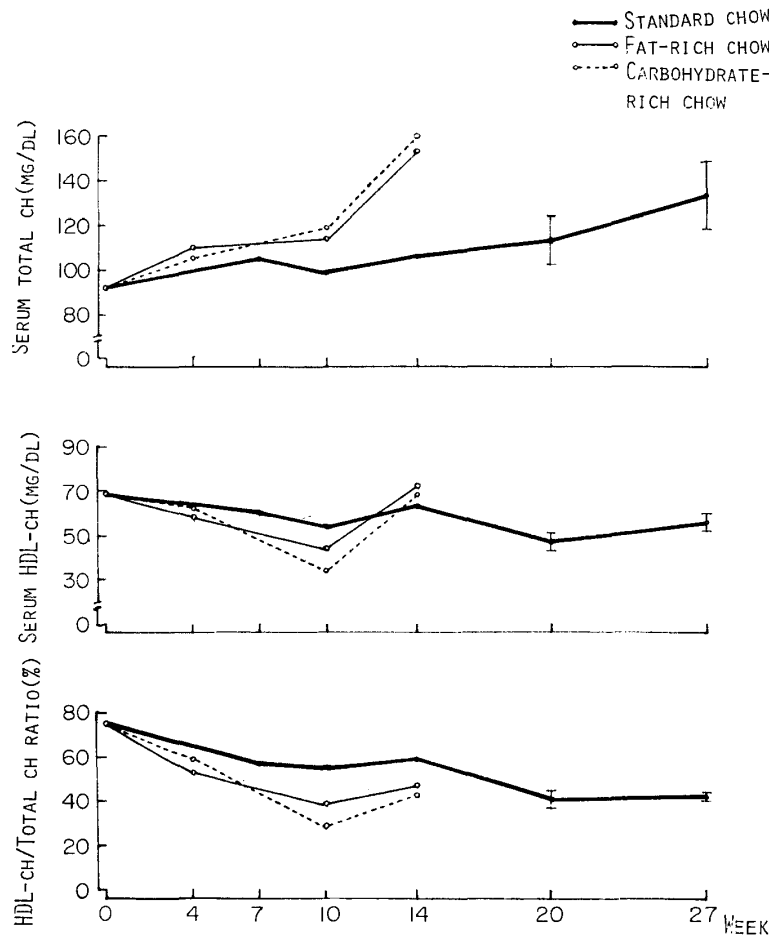


Fig. 10. Variations of serum cholesterol and HDL-cholesterol levels in the GT-induced polyphagic mice fed on the standard, fat-rich or carbohydrate-rich chow

10週以後の減少は標準食の場合に比べて軽度であった。

4. 血清のインスリン及びコルチコステロン値の変動 (Fig. 13)

多食マウスを標準食で飼育した場合は、血清のインスリン値は14週以後次第に著増し、また血清のコルチコステロン値も10週以後増加した。

多食マウスを高脂肪食で飼育すると、血清のインスリン値に変化がないが、血清のコルチコステロン値は4週以後増加した。

多食マウスを高糖質食で飼育すると、血清のインスリン値は10週以後軽度に増加し、また血清のコルチコステロン値は4週以後増加した。

5. 血漿の PHLA 値の変動 (Fig. 14)

多食マウスを標準食で飼育すると、血漿の PHLA 値は10週以後有意に増加した。多食マウスを高脂肪食或いは高糖質食で飼育すると、PHLA 値が10週以後増加したが、標準食の場合に比べて下回った。

6. 組織学的変化

多食マウスを標準食で飼育すると、肝の脂肪沈着が10週以後著明となり、20週後には肝細胞の配列が乱れ、核の染色が不良であった。副傘脂の脂肪細胞は体重増加に伴い著明に肥大した。膝ラ氏島の面積は10週以後有意に増大 ( $22.5 \sim 45.4 \times 10^3 \mu^2$ ) し、 $\beta$ -細胞の増加と脱顆粒を認めたが、 $\alpha$ -細胞には著変がなかった。副腎皮質のズダン顆粒は14週以後著増し、20週後には皮質の幅が増大した。

多食マウスを高脂肪食で飼育すると、肝細胞の脂肪沈着は漸減したが、14週後に肥満を発症した2例 (体重が 58 g と 53.5 g) では肝細胞の脂肪沈着が著明であった。副傘脂の脂肪細胞は4週以後肥大の傾向を示したが、肥満した2例では脂肪細胞の肥大が顕著であった。膝ラ氏島の面積は4週以後増加の傾向を示し、10週以後は有意に増加 ( $20.3 \sim 25.9 \times 10^3 \mu^2$ ) した。 $\alpha$ -細胞は14週後に増加の傾向を示した。副腎皮質のズダン顆粒は4週後に増加したが、10週以後は減少傾向を

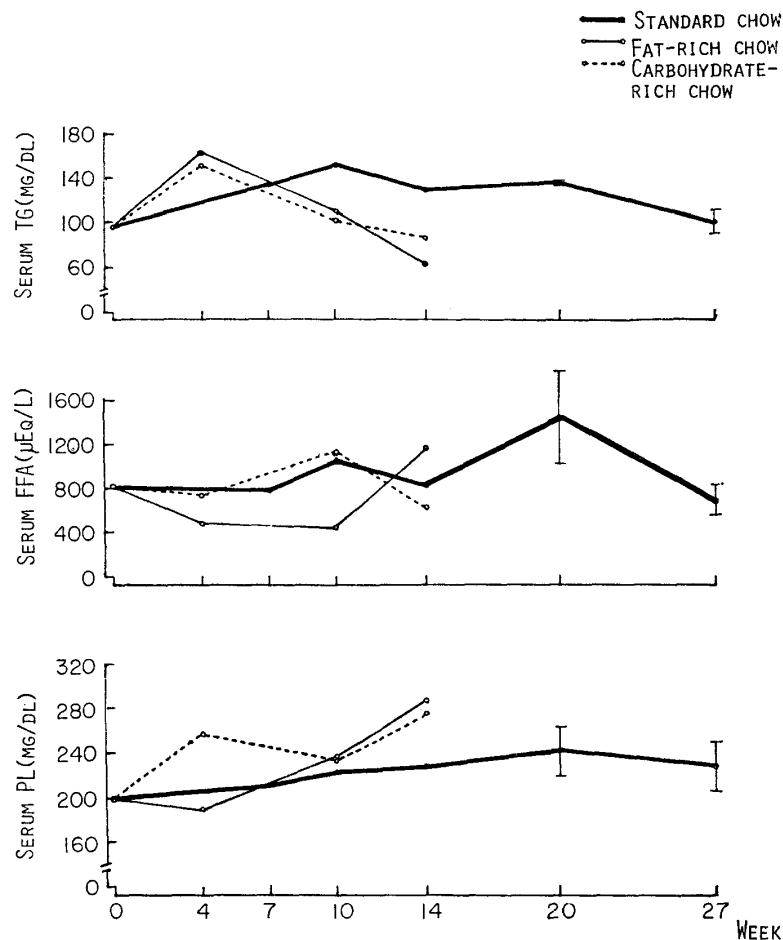


Fig. 11. Variations of serum TG, FFA and PL levels in the GT-induced polyphagic mice fed on the standard, fat-rich or carbohydrate-rich chow

示した。しかし、高度に肥満した2例は、皮質の幅の増大とズダン顆粒の著増を示した。

多食マウスを高糖質食で飼育した場合、肝細胞の脂肪沈着は10週以後軽度となり、14週後には肝細胞の壊死と細胞浸潤を認めた。副腎脂の脂肪細胞は4週後に肥大傾向を示した。

膵ラ氏島の面積は10週以後増大 (21.6 ~ 22.4 × 10<sup>3</sup>μ<sup>2</sup>) し、α細胞が10週以後に有意の増加 (45~42/ラ氏島) を示した。副腎皮質のズダン顆粒は4週後に増加したが、10週以後は減少し、皮質の幅も減少した。

#### IV. 考 察

正常マウス及び GT 注射によって発生した多食マウスをそれぞれ標準食、高脂肪食或いは高糖質食で飼育した際の血清脂質及び体内の脂質代謝の変化について比較、検討したいと思う。

##### I. 正常マウスの場合

正常マウスを標準食で27週間飼育した際の血清脂質

の変動は、正常マウスが発育に伴って示す正常のパターンであるが、一日の摂取エネルギーと体重の増加に伴い血清の総 Ch が14週以後増加するのに反し、HDL-Ch と HDL-Ch/総 Ch 比が減少の傾向を示した。血清の TG は7~10週後に増加したが、それ以後は著変がなく、また PHLA 値は7週以後軽度増加した。血清のインスリン値及び肝の TG は20週以後増加した。

従って、血中のインスリンの増加は肝における TG の合成と、また血中の PHLA 値の増加は血中の TG 値の維持と関係があるように思われる。血中のコレステロン値が10週以後増加したが、血中及び肝の FFA 値に変化がみられなかったことから、コレステロンが直接体内の脂質代謝、とくに脂肪分解に関与したとは考えがたい。

膵ラ氏島が週を追って肥大し、β細胞が増加したことは、インスリン分泌の亢進、引いては血中インスリンの増加と関係があり、体内での TG 合成の促進を

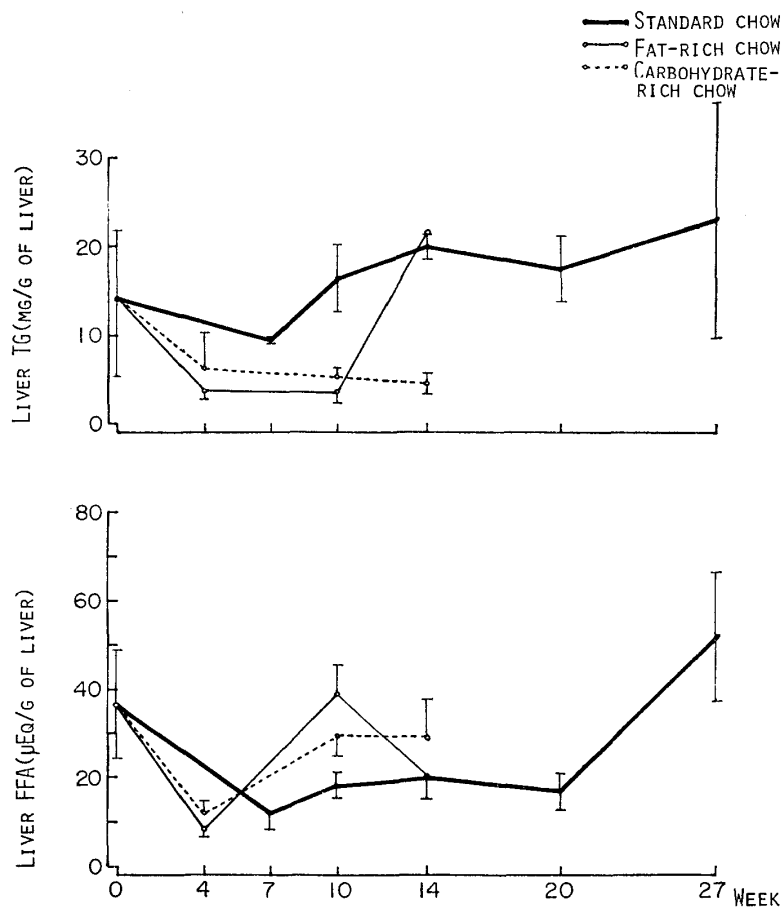


Fig. 12. Variations of liver TG and FFA levels in the GT-induced polyphagic mice fed on the standard, fat-rich or carbohydrate-rich chow

示唆する。

正常マウスをラード含有量の多い高脂肪食で14週間飼育した場合、最初の4週間は1日の摂取エネルギーが標準食群を上回ったが、それ以後は減少して標準食群を僅かに下回り、体重増加も標準食群を可成り下回った。血中では総 Ch が4週以後増加したが、反対に HDL-Ch 及び HDL-Ch/総 Ch 比が減少した。ラード含量の多い食餌で飼育したラットの血中ではコレステロールが増加するという報告<sup>11)</sup>がある。血中の TG が10週以後僅かに増加したが、血中のインスリン値に変化がなく、また肝の TG が著減したことから、恐らく食餌に由来する外因性 TG の血中増加によるものと思われる。

正常マウスをシュクローズ含量の多い高糖質食で12週間飼育した場合、最初の5日間は1日の摂取エネルギーが標準食群を上回ったが、それ以後は著減して体重の増加も著しく阻害された。体重の増加は高脂肪食群よりも不良で、10日以後は実験開始時の体重を下回った。血中では総 Ch が増加して HDL-Ch 及び HDL-Ch/総 Ch 比が減少或いは減少傾向を示した。

鏡村ら<sup>12)</sup>によれば、シュクローズの摂取により血中のコレステロール及び TG が増加するという。血中では TG が4週後に増加したがその後減少し、また FFA が10週後に増加した。肝では TG と FFA が10週以後に増加の傾向を示した。従って、高糖質食の摂取により体内では TG 合成が促進したと思われるが、摂食量が減少するにつれて体内では脂肪分解が亢進し、生じた FFA がエネルギー源に利用され、その結果体重が著しく減少したものと考えられる。このことは暁ラ氏島の  $\alpha$ -細胞及び副腎皮質のズダン顆粒が4週以後増加し、グルカゴンとコルチコステロン分泌の亢進を示唆したことから理解出来る。いずれにせよ、高糖質食でマウスを長期間飼育することは、高脂肪食でマウスを飼育する以上に困難であることを示している。

## II 多食マウスの場合

GT 注射により視床下部性多食を起こさせたマウスを標準食で27週間飼育すると、摂取エネルギーと体重が次第に著増し、血中では総 Ch が次第に増加して HDL-Ch と HDL-Ch/総 Ch 比が減少した。血中及び肝の TG が週を追って増加したが、これは血中の

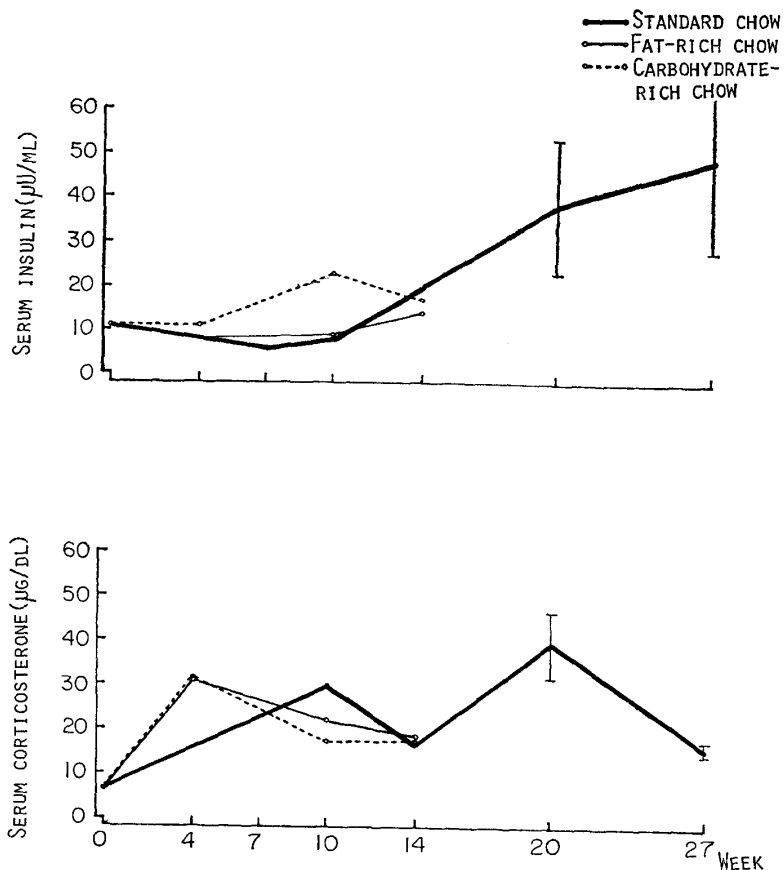


Fig. 13. Variations of serum insulin and corticosterone levels in the GT-induced polyphagic mice fed on the standard, fat-rich or carbohydrate-rich chow

インスリンが著増したことから、肝での TG 合成が亢進して内因性 TG が増加した結果であろうと思われる。血中の PHLA 値が10週以後に著増したが、このことは血中に増加した TG を分解して脂肪組織への脂肪蓄積を促進したことと関連しているように思われる。Olavi<sup>13)</sup> らは血中の PHLA 値とインスリン値との間に正の相関を認めたが、我々の成績では血中の

PHLA 値と TG 値が類似の変動を示した。インスリンは TG 合成を促進し、血中に増加した TG をリポプロテイン・リパーゼが分解して脂肪組織の脂肪蓄積を促進すると考えられる。従って、血中の TG、インスリン及び PHLA 値が類似した変動を示すことは当然と思われる。藤ラ氏島が体重の増加に伴い著明に肥大し、14週以後は β-細胞の増加と脱顆粒を認め、

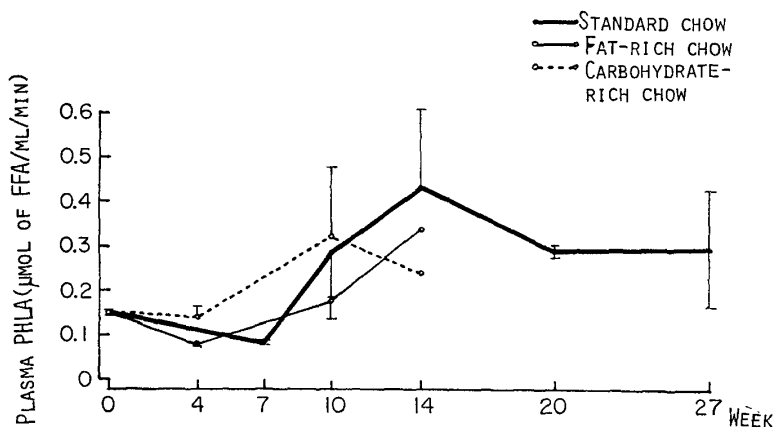


Fig. 14. Variations of plasma PHLA levels in the GT-induced polyphagic mice fed on the standard, fat-rich or carbohydrate-rich chow

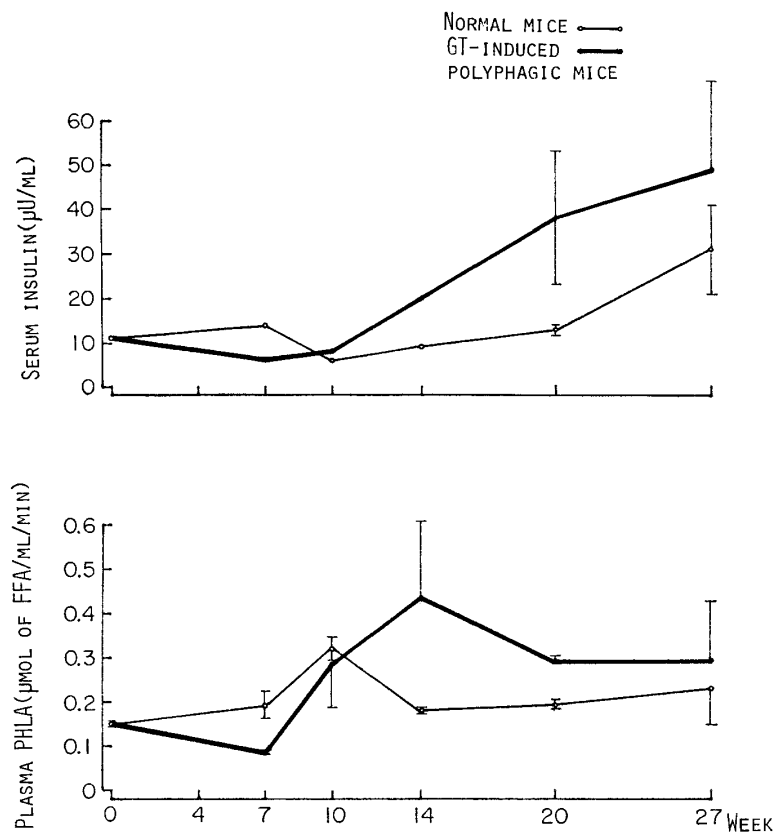


Fig. 15. Comparisons of serum insulin and plasma PHLA levels between the normal and GT-induced polyphagic mice, both of which were fed on the standard chow

インスリン分泌の亢進を示唆したが、 $\alpha$ -細胞には著変がなかった。和泉<sup>14)</sup>らも視床下部性肥満ラットの15週目には膝ラ氏島の著明な肥大と $\beta$ -細胞の増加を認めしたが、 $\alpha$ -細胞には著変がなかったという。

多食マウスを高脂肪食で14週間飼育すると、1日の摂取エネルギーと体重の増加が標準食で飼育した場合を大きく下回り、血中では総 Ch が増加して HDL-Ch と HDL-Ch/総 Ch 比が減少した。このことは、コレステロール含有量の多いラードの多食が動脈硬化症や虚血性心疾患の risk factor であることを示唆する。高度に肥満した2例のマウスの血中では総 Ch が著明に増加して標準食群の場合を大きく上回った。血中の TG が10週後まで軽度に増加したが、これは肝の TG が減少したことから恐らく食餌由来の脂肪が血中に増加したと思われる。

多食マウスを高糖質食で14週間飼育した場合は、1日の摂取エネルギーが最初の5日間は著明に増加したが、その後急減し、標準食で飼育した多食マウスを大きく下回り、また高脂肪食で飼育した多食マウスよりも摂取エネルギーが少なかった。体重の増加も標準食で飼育した場合に比べて遙かに悪く、また高脂肪食で

飼育した場合を大きく下回り、5週以後は体重が増加しなかった。このことは、多食マウスでもシュクローズ含量の多い高糖質食を長く継続して摂取することが不可能であることを示している。血中では総 Ch が次第に著増し、反対に HDL-Ch と HDL-Ch/総 Ch 比が減少した。この点では高脂肪食で飼育した多食マウスと同様、高糖質食の多食が動脈硬化症や虚血性心疾患の risk factor であることを示唆する。血中の TG は4週後に増加した後次第に減少し、肝の TG も著減したが、血中の FFA は減少せず、肝の FFA も標準食で飼育した多食マウスを上回った。一方、膝ではラ氏島が肥大して $\alpha$ -細胞が増加し、グルカゴン分泌の亢進を示唆した。従って、高糖質食で飼育した多食マウスの体内では少なくとも脂肪分解が亢進し、遊離した FFA がエネルギー源に利用されたものと考えられる。

### Ⅲ. 正常マウスと多食マウスの比較

正常マウス及び多食マウスを標準食で27週間飼育した場合、多食マウスでは正常マウスに比べて一日の摂取エネルギーと体重増加が遙かに上回り、また血中及び肝の TG が多く、血中のインスリン値も遙かに高

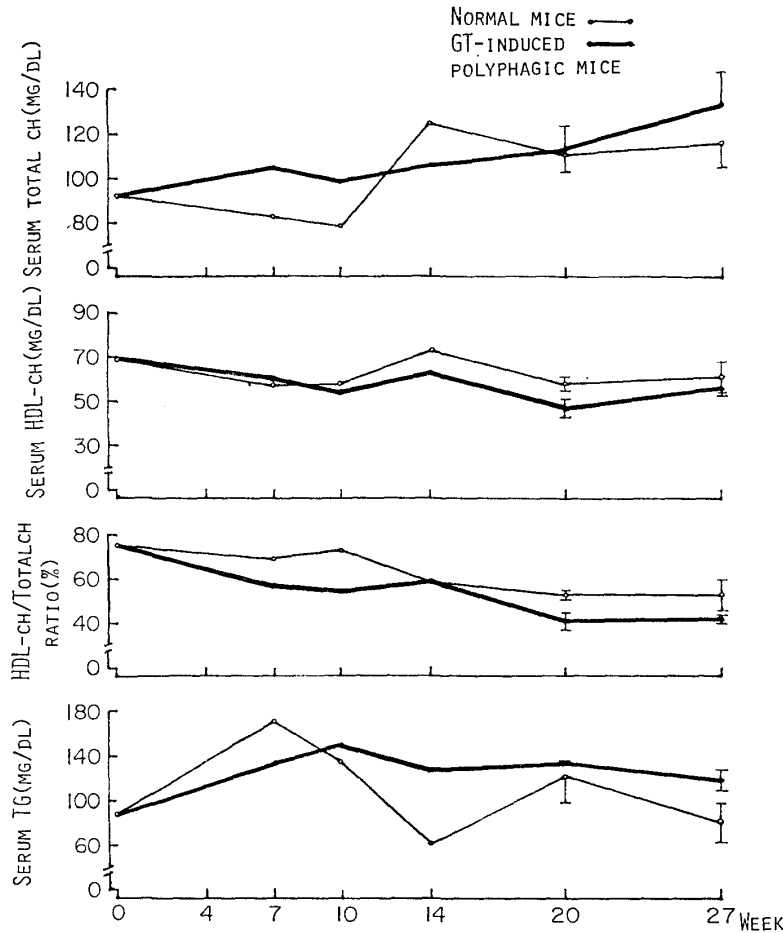


Fig. 16. Comparisons of serum cholesterol, HDL-cholesterol and TG levels between the normal and GT-induced polyphagic mice, both of which were fed on the standard chow

値であった。このことは多食マウスの肝では TG の合成が正常マウスよりも活発であることを示す。血中の PHLA 値が正常マウスでは著変がなく、多食マウスで著増したことは、血中に増加した TG を分解して脂肪組織の脂肪蓄積を促進したことを示唆する。(Fig. 15)

多食マウスの血中では正常マウスに比べて総 Ch が上回る傾向があり、反対に HDL-Ch と HDL-Ch/総 Ch 比が下回った。(Fig. 16) このことは、標準食の多食により肥満が発生する他に、血中ではコレステロールが増加して HDL-Ch が減少することを示し、矢張り標準食でも多食すれば高脂血症、動脈硬化症、虚血性心疾患などの risk factor となることを示唆する。血清のコルチコステロン値は正常マウスと多食マウスの間に差がなく、また正常マウスを標準食、高脂肪食或いは高糖質食で飼育した場合にも血清のコルチコステロン値に差がなかったことから、コルチコステロンは体内の脂質代謝に直接関係していないのではないと思われる。

正常マウス及び多食マウスを高脂肪食で14週間飼育した場合、両者とも1日の摂取エネルギーと体重増加の点では大差がなかった。このことは、マウスでは脂肪食に耐えうる限度があり、標準食の多食とは異り、高脂肪食の多食を長く続けることが出来ないことを示唆する。従って、血清脂質の変動も正常マウスと多食マウスとでは大差がなく、血中の総 Ch は10週後までは両者とも軽度増加し、反対に HDL-Ch と HDL-Ch/総 Ch 比は減少の傾向を示した。両者とも血中の TG が増加したが、これは肝の TG が漸減したことから、恐らく外因性 TG の血中増加によるものと思われる。

正常マウス及び多食マウスを高糖質食で飼育すると、1日の摂取エネルギーは最初の間は多食マウスのほうが正常マウスを僅かに上回ったが、週を追って両者とも減少した。体重は多食マウスでは次第に軽度の増加を示したが、正常マウスでは4週まで増加し、それ以後減少した。血中の総 Ch は両者とも10週後まで軽度増加し、多食マウスでは14週後も増加したが、正常

マウスでは12週後に減少した。血中の TG は両者とも4週後に増加したが、それ以後漸減した。血中の HDL-Ch 及び HDL-Ch/総 Ch 比は両者とも週を追って減少したが、とくに多食マウスでその傾向が著しいように思われた。

血中の FFA, 肝の TG と FFA はいずれも両者の間に大差がないが、血中のインスリン及び PHLA 値は多食マウスのほうが、正常マウスより高値であった。

シュクロース含量の多い高糖質食の多食はマウスの体重を増加するが、その程度は高脂肪食の多食よりも弱く、更に標準食の多食よりも遙かに弱い。従って、マウスにとって高糖質食の摂取を続けることは、高脂肪食の摂取を続けることよりも耐えがたいように思われる。しかし、高糖質の程度を低めて長期間多食を続けられれば、血中ではコレステロールが増加して HDL-Ch が低下することが推測出来る。すなわち、長期にわたる糖質の過剰摂取が肥満の発症の他に、動脈硬化症や虚血性心疾患などの risk factor となりうることを示唆する。一般に人では血中の HDL-Ch が糖質の過剰摂取によって減少し、運動によって増加すると云われている。

## V. 結 論

### I. 正常マウスの場合

1. 発育期の正常マウスを標準食で27週間飼育すると、1日の摂取エネルギー及び体重が漸増したが、高脂肪食或いは高糖質食でそれぞれ14週間或いは12週間飼育すると、1日の摂取エネルギーが5週以後減少して体重の増加が著しく阻害された。

2. 標準食群では血中の総 Ch が14週以後軽度増加したが、高脂肪食群と高糖質食群ではすでに4週後から増加した。

3. 血中の HDL-Ch は3群間に差がないが、HDL-Ch/総 Ch 比は高脂肪食群と高糖質食群で低値であった。

4. 血中及び肝の TG は、高脂肪食群では標準食群に比べて低値であるが、高糖質食群では差がなかった。血中の PHLA は両群とも標準食群に比べて低値であった。

### II. 多食マウスの場合

1. GT 注射による視床下部性多食マウスを標準食で27週間飼育すると、1日の摂取エネルギーと体重が週を追って著増した。高脂肪食で多食マウスを14週間飼育すると、1日の摂取エネルギーは僅かに増加したのみで体重の増加は標準食の場合を大きく下回った。

高糖質食で14週間飼育した多食マウスでは、1日の摂取エネルギーは次第に著減し、体重の増加が著しく阻害された。

2. 多食マウスを高脂肪食或いは高糖質食で飼育すると、血中の総 Ch は標準食で飼育した場合を上回ったが、反対に HDL-Ch と HDL-Ch/総 Ch 比が下回った。

3. 高脂肪食或いは高糖質食で飼育した多食マウスでは、血中の TG が4週後に増加したが、その後は標準食で飼育した場合を下回り、肝の TG も大きく下回った。

4. 高糖質食で飼育した多食マウスでは、血中のインスリンと PHLA 値が標準食で飼育した場合を上回ったが、高脂肪食で飼育した多食マウスでは差がなかった。

5. 高脂肪食で飼育した多食マウスのうち、高度の肥満を来した2例は、標準食で飼育した多食マウスと似た血清脂質の変動を示した。

### III. 標準食で飼育した正常マウスと多食マウスの比較

1. 標準食で飼育した場合、多食マウスは正常マウスに比べて血中の総 Ch 値が高く、反対に HDL-Ch と HDL-Ch/総 Ch 比が低いが、血中の TG とインスリン値及び PHLA 値が高かった。

2. 標準食で飼育した多食マウスでは、1日の摂取エネルギーと体重増加が標準食で飼育した正常マウスを遙かに上回り、肥満マウスとなった。

3. 標準食を多食するマウスにみられた肥満や血中のコレステロールの増加及び HDL-Ch の減少は、普通食でも過食する人は肥満症の他に、動脈硬化症や虚血性心疾患にかかりやすいことを示唆している。

## 参 考 文 献

- 1) 説田 武, 大井恵子, 小田文子, 西尾和子, 山本晶子: 京都女子大学食物学会誌31, 7~20, 1976.
- 2) 説田 武, 飯田優子, 小笠原雅子, 松井美恵子, 水尾朋子, 藤川紀子, 伊藤淑子, 榎本佐代子, 岡本弘子, 森本昌親, 玉田妙子: 京都女子大学食物学会誌34, 1~10, 1979.
- 3) 伊藤淑子, 越智紀代子, 説田 武: 京都女子大学食物学会誌35, 10~19, 1980.
- 4) 北村元仕: 臨床化学 I, 19, 1971, 中山書店.
- 5) Fletcher, M.J.: Clin. Chim. Acta 22, 393~397, 1968.
- 6) 久城英人, 高野圭以, 曾山浩吉, 福井 峰: 臨床

- 病理18, 833~837, 1970.
- 7) 久城英人, 福井 巖: 臨床病理15, 853~857, 1967.
  - 8) 櫻林郁之介: 臨床検査23, 121~127, 1979.
  - 9) 久城英人, 高野圭以, 曾山浩吉, 福井 巖: 臨床病理19, 622~627, 1971.
  - 10) 丹羽正治, 他: 臨床化学分析 VI, 121~125; 148~149, 1969, 東京化学同人.
  - 11) 野崎幸久, 山本初子: 日本女子大学紀要19, 149~154, 1972.
  - 12) 饒村 護, 篠原力雄, 石黒伊三雄: 栄養と食糧29, 391~396, 1976.
  - 13) Olavi, J. et al: J. Clin. Invest. 56, 1180~1117, 1975.
  - 14) 和泉英彦: 日本内分泌学会誌54, 876~890, 1978.