



# 岐阜大学機関リポジトリ

## Gifu University Institutional Repository

Title	The role of small proliferative adipocytes in the development of obesity: Comparison between Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats and non-obese Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) rats( 要約版(Digest) )
Author(s)	花本, 貴幸
Report No.(Doctoral Degree)	博士(医学) 甲第932号
Issue Date	2013-10-16
Type	博士論文
Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12099/47867">http://hdl.handle.net/20.500.12099/47867</a>

この資料の著作権は、各資料の著者・学協会・出版社等に帰属します。

学位論文要約

Extended Summary in Lieu of the Full Text of a Doctoral Thesis

甲第 932 号

氏名: 花本 貴幸

Full Name Takayuki Hanamoto

学位論文題目: 肥満の進展における小型増殖脂肪細胞の役割: OLETFラットとLETOラットの比較  
Thesis Title The role of small proliferative adipocytes in the development of obesity: Comparison between Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats and non-obese Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) rats

学位論文要約:  
Summary of Thesis

1990年代前半は、肥満において脂肪細胞の肥大が先行し、後に過形成が始まると考えられた。しかしその後過形成よりも肥大が有害と考えられ、むしろ肥大は過形成が不十分であった結果と考えられている。一方、脂肪組織各々の部位の発育について詳細に検討された報告は少ない。多くの研究者は、脂肪細胞は前脂肪細胞が増殖し、そこから成熟脂肪細胞に向けて分化する事で数を増やすと考え、脂肪細胞から直接細胞分裂で増殖するという可能性を論じた者は少数であった。しかし申請者らは脂肪細胞でも5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU)の取り込みやproliferating cell nuclear antigen (PCNA)の発現がみられる事から、脂肪細胞も増殖するという立場で、これまで検討を続けてきた。今回これらを含めた脂肪細胞の増殖が、脂肪組織の発育にどのように関与しているかを検討した。

【対象と方法】

遺伝性肥満糖尿病モデル動物であるOtsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) ratを、Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) ratを対照に通常食で飼育し、各週齢における体重、血糖、皮下脂肪、傍精巣脂肪、腸間膜脂肪重量を測定した。採取した脂肪組織よりコラゲナーゼ処理にて遊離脂肪細胞を分離し、成熟脂肪細胞の増殖はPCNAの発現量で測定した。

【結果】

体重は10週齢からOLETFがLETOを超えて増加するがOLETFでは29週齢で、LETOでは40週齢で増加が止まった。体重に占める各脂肪組織重量の割合は各週齢でOLETFがLETOよりも多く、OLETF、LETO共に皮下脂肪と傍精巣脂肪重量の割合は10週齢で増加を始めるが、腸間膜脂肪重量の割合は14週齢で増加を始めた。LETO、OLETF共に腸間膜脂肪重量割合が体重の1%を超えた時から空腹時血糖値が150 mg/dLを超えた。インスリン値は16週齢から上昇を始め、OLETFでは32週齢で最高値に達したが、LETOでのインスリン値上昇はより穏やかだった。

次に、脂肪組織のHE染色像で計測した脂肪細胞の最大径により、脂肪細胞の肥大の程度を評価した。12週齢の時点でLETOの傍精巣脂肪 (E-LETO)、LETOの腸間膜脂肪 (M-LETO)、OLETFの腸間膜脂肪 (M-OLETF) の脂肪細胞最大径に大差はなかったが、OLETFの傍精巣脂肪 (E-OLETF) は他より脂肪細胞最大径が大きかった。20週齢の時点ではM-LETOの脂肪細胞最大径には変化がなかったが、E-LETO、E-OLETF、M-OLETFの脂肪細胞最大径は増大した。32週齢、50週齢ではE-OLETFとM-OLETFの脂肪細胞最大径が他に比べより増大した。即ち傍精巣脂肪細胞の肥大が腸間膜脂肪細胞の肥大より先行し、この傾向はOLETFでより早期に観察された。

脂肪細胞の増殖能を確認するためコラゲナーゼ処理にて脂肪細胞をstromal vascular fraction (SVF) から分離し、更にiPGellにて個々の遊離脂肪細胞の形態を観察した。大型の脂肪滴を有する脂肪細胞と共に、小さな単核の円形細胞を認め、これらの多くがadiponectin, leptin, Glut4を発現していた。またこの中にPCNAを発現している細胞も確認できた。PCNAとadiponectinを共に発現している細胞を観察すると、多くが直径20 μm以下の大きさで、20~50 μmの細胞は4~7%に過ぎなかった。申請者らは、これらの細胞は脂肪細胞に特異的な蛋白を発現しているが、大型の脂肪滴を持った典型的成熟脂肪細胞とは異なる、新たに同定された脂肪細胞のpopulationと考え、これらをsmall proliferative adipocytes:SPAと名付けた。そして脂肪組織から得られた遊離脂肪細胞に見られるPCNAはSPAの増殖を反映していると考えた。

この遊離脂肪細胞のPCNA発現量はLETO、OLETF共に傍精巣脂肪細胞と腸間膜脂肪細胞では早期に増加し最高値に達した後共に低下した。E-OLETFでは12週齢で、E-LETOでは32週齢でPCNA発現

量は最大値となった。また20週齢までのPCNA発現量はM-OLETFがM-LETOより優位に増加していくが、共に20週齢で最大値に達した後M-OLETFでより急激に減少していった。

#### 【考察】

PCNA発現量からみたSPAの増殖は早い週齢で促進されるが、ある週齢になると最大となり、その後ゆるやかに減少した。脂肪細胞の肥大はSPAの増殖が低下してからより促進された。肥満動物ではこの変化がより早期に起こり、また腸間膜脂肪組織、特に非肥満動物の腸間膜脂肪組織ではこの変化がより後期に起こる傾向がみられた。傍精巣脂肪、腸間膜脂肪は共に内臓脂肪であるが、門脈血流に直結している事から、腸間膜脂肪の方がより全身の糖脂質代謝への影響が大きいとされている。今回の申請者らの検討でも、腸間膜脂肪細胞の肥大がインスリン抵抗性、血糖上昇と関係していると考えられた。そして腸間膜脂肪のSPAの増殖の低下がこの脂肪細胞の肥大化に結びついている可能性があると考えられた。

#### 【結論】

脂肪細胞の増殖は脂肪組織の発育に関与しており、この能力を高めて内臓脂肪細胞の肥大を予防する事が糖尿病治療の戦略になりうると考えられた。

Endocr J 60, 1001-1011 (2013).