

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Cholecystokinin was involved in the development of leptin resistance in OLETF rats

(コレシストキニン は OLETF ラット における レプチン 抵抗性 発現 に関与 した)

氏名 本村真



【目的】	摂食行動は種々の摂食関連ペプチド
	(cholecystokinin (CCK)、leptin、ghrelin等)により厳密
	に調節されている。摂食関連ペプチドによる
	調節機構の破綻、特にレプチン抵抗性は肥満
	発症の主要原因である。本研究ではペプチド
	相互の調節作用の有無、特にCCKによるleptin
	の摂食抑制効果への影響を調べ、leptin抵抗性
	発現におけるCCKの役割を検討した。
【方法】	摂食亢進により肥満及び2型糖尿病
	を自然発症する雄性OLETFラット(7週齢及び
	38週齢)を用いた。対照として正常LETOラッ
	トを用いた。体重及び一日摂食量を毎週測定
	した。尾静脈より採血した血液に1/10容量の
	aprotinin (500 KIU/ml) 及びEDTA-Na ₂ (1.25 mg/ml) を添加し、遠
	心後(2000 × g、10分間、4℃)血漿を採取
	した。市販のELISA測定キットを用いて血漿中
	のCCK、leptin、active ghrelin 及びdesacyl ghrelin濃度を
	測定した。独自に考案したleptin抵抗性の指数
	(LRI=体重×血漿leptin濃度)を算出した。2
	群間の平均値の差の検定にはStudent's <i>t</i> -testを用い

*要旨は3枚(1200字以内)にまとめること。

(20×20)

た。	一	日	摂	食	量	及	び	体	重	を	目	的	変	数	、	各	種	血	
漿	ペ	プ	チ	ド	濃	度	を	従	属	変	数	と	し	て	重	回	帰	分	析
を	行	っ	た	。	LRI	と	体	重	ま	た	は	血	漿	CCK	濃	度	間	の	
関	連	性	を	単	回	帰	分	析	に	よ	り	検	討	し	た	。	さ	ら	に、
LRI	の	多	寡	に	貢	献	す	る	因	子	を	明	ら	か	に	す	る	目	的
で	分	割	表	を	作	成	し	、	χ^2	検	定	及	び	post hoc	セ	ル	寄		
与	率	を	算	出	し	た	。	【	結	果	】	LETO	ラ	ッ	ト	に	比	し	
て	、	OETF	ラ	ッ	ト	の	平	均	体	重	及	び	平	均	一	日	摂	食	
量	は	7	週	齢	及	び	38	週	齢	共	に	有	意	に	増	加	し	た	。
OETF	ラ	ッ	ト	の	CCK	濃	度	は	、	両	週	齢	共	に	有	意	に		
減	少	し	た	が	、	active ghrelin	及	び	leptin	濃	度	は	有	意	に				
増	加	し	た	。	一	方	、	OETF	ラ	ッ	ト	の	desacyl ghrelin	濃	度				
は	両	週	齢	共	に	有	意	な	変	化	は	み	ら	れ	な	か	っ	た	。
38	週	齢	の	OETF	ラ	ッ	ト	の	LRI	は	27.5	±	1.10	で	あ	り	、		
LETO	ラ	ッ	ト	(7.38	±	0.68)	よ	り	も	有	意	に	増	加	し	た	。
単	回	帰	分	析	の	結	果	、	LRI	は	OETF	及	び	LETO	ラ	ッ	ト		
の	体	重	と	正	に	相	関	し	、	血	漿	CCK	濃	度	と	負	に	相	
関	し	た	。	重	回	帰	分	析	の	結	果	、	active ghrelin	及	び				
leptin	は	OETF	ラ	ッ	ト	一	日	摂	食	量	の	有	意	な	決	定	要		
因	で	あ	り	、	leptin	は	LETO	ラ	ッ	ト	体	重	の	有	意	な	決		

*要旨は3枚(1200字以内)にまとめること。

(20×20)

定	要	因	で	あ	っ	た	。	【	考	察	】	O	L	E	T	F	ラ	ッ	ト	で	の							
C	C	K	濃	度	の	著	し	い	減	少	は	、	l	e	p	t	i	n	の	摂	食	抑	制	及				
び	体	重	減	少	効	果	を	減	弱	さ	せ	る	可	能	性	が	示	唆	さ									
れ	た	。	即	ち	、	C	C	K	は	l	e	p	t	i	n	抵	抗	性	の	発	現	機	序	に				
関	与	す	る	と	考	え	ら	れ	た	。	そ	の	結	果	O	L	E	T	F	ラ	ッ	ト						
で	は	、	g	h	r	e	l	i	n	の	摂	食	促	進	作	用	が	l	e	p	t	i	n	の	摂	食	抑	制
及	び	体	重	減	少	効	果	を	凌	駕	し	、	肥	満	を	発	症	さ	せ									
た	と	考	え	ら	れ	た	。	さ	ら	に	、	O	L	E	T	F	ラ	ッ	ト	は	l	e	p	t	i	n		
の	脳	内	移	行	に	関	与	す	る	C	C	K	-	A	受	容	体	が	欠	損	し	て						
い	る	こ	と	が	知	ら	れ	て	い	る	。	従	っ	て	、	O	L	E	T	F	ラ	ッ						
ト	に	お	け	る	C	C	K	を	介	す	る	作	用	の	減	弱	ま	た	は	消								
失	が	l	e	p	t	i	n	抵	抗	性	発	現	に	寄	与	し	て	い	る	可	能	性	が					
示	唆	さ	れ	た	。	C	C	K	に	よ	る	l	e	p	t	i	n	効	果	の	調	節	機	序				
を	明	ら	か	に	す	る	こ	と	は	、	肥	満	の	予	防	お	よ	び	治									
療	方	法	の	確	立	に	お	い	て	有	意	義	で	あ	る	と	考	え	ら									
れ	た	。																										

*要旨は3枚(1200字以内)にまとめること。

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

(1)

報告番号	課程博 * 第350号 論文博	氏名	本村 真
論文審査委員	審査日	平成22年 1月6日	
	主査教授	榎田 真一郎 	
	副査教授	酒井 哲郎 	
	副査教授	筒井 正人 	
(論文題目)			
Cholecystokinin was involved in the development of leptin resistance in OLETF rats (コレシストキニン(OLETFラット)におけるレプチン抵抗性発現に関与した)			
(論文審査結果の要旨)			
上記論文に対して、研究の背景と目的、論文内容(実験方法、結果および考察)、研究の成果の意義と学術的水準について慎重に審査し、以下の審査結果を得た。			
I 研究の背景と目的			
<p>摂食行動に関連して、ghrelin は空腹感と摂食行動開始に、leptin は摂食行動停止に、さらに、cholecystokinin (CCK)は満腹感と摂食行動停止に影響していることが知られている。しかしながら、これらのホルモンの肥満への影響における相互作用の有無は明らかではない。また、摂食関連ホルモンによる調節機構の破綻、特にレプチン抵抗性は肥満発症の主要原因であると考えられている。本論文では、摂食亢進及び体重増加への各ホルモンの関連の検討、レプチン抵抗性発現におけるCCK及びghrelinの役割の検討を目的として研究を行っている。すなわち、血中CCK、ghrelin、leptin濃度を測定し、肥満及び2型糖尿病を自然発症するラット(OLETF)と同一系統の正常ラット(LETO)を用いて比較検討を行った。さらに、レプチン抵抗性指数(LRI)を考案し、レプチン抵抗性に関与する因子の探索を行った。</p>			
II 論文の内容			
実験方法：			
<p>1)使用ラット：摂食亢進により肥満及び2型糖尿病を自然発症する雄性OLETFラット(7週齢及び38週齢)を用いた。対照として正常LETOラットを用いた。2)体重及び摂食量測定：体重及び平均一日摂食量を期間中毎日測定した。3)血中ホルモン濃度測定：ラット尾静脈より採血を行い、血液に1/10容量のaprotinin(500 KIU/ml)及びEDTA・Na₂(1.25 mg/ml)を添加し、遠心後血漿を</p>			

論文審査結果の要旨

(2)

採取し、 -50°C にて保存した。市販の ELISA 測定キットを使用し、血漿中の各ホルモン濃度を測定した。4) レプチン抵抗性指数の算出：体重と leptin との関連性から独自に考案したレプチン抵抗性の指数 ($\text{LRI} = \text{体重} \times \text{血漿 leptin 濃度}$) を算出した。5) 統計解析：Student's *t*-test、重回帰分析、及び単回帰分析により LETO と OLETF 間の有意差の検定を行い、さらに、LRI の多寡に貢献する因子をあきらかに探索する目的で分割表を作成し、 χ^2 検定及び post hoc セル寄与率を算出した。

実験結果と考察：

LETO ラットに比して、OLETF ラットの平均体重及び平均一日摂食量は7週齢及び38週齢共に有意に増加した。OLETF ラットの CCK 濃度は、両週齢共に有意に減少したが、active ghrelin 及び leptin 濃度は有意に増加した。一方、OLETF ラットの desacyl ghrelin 濃度は両週齢共に有意な変化はみられなかった。重回帰分析の結果、active ghrelin 及び leptin は OLETF ラット一日摂食量の有意な決定要因であり、leptin は LETO ラット体重の有意な決定要因であった。38週齢の OLETF ラットの LRI は 27.5 ± 1.10 であり、LETO ラット (7.38 ± 0.68) よりも有意に増加した。単回帰分析の結果、LRI は血漿 CCK 濃度と負に相関した。分割表分析により、CCK 濃度の低下が LRI の増加に寄与していることが判明した。以上の結果より OLETF ラットでの CCK 濃度の著しい減少は、leptin の摂食抑制及び体重減少効果を減弱させる可能性が示唆された。即ち、CCK はレプチン抵抗性の発現機序に関与すると考えられた。このことは、leptin 受容体活性化に CCK が正の調節作用を持つとの報告と一致する。本論文においては、OLETF ラットにおける CCK の血中濃度の低さに注目し、レプチン抵抗性が CCK のみによって生じているかどうかは明確ではないが、そのレプチン抵抗性への関与を指摘している点においてオリジナリティがあると考えられる。active ghrelin の血中濃度の上昇による摂食亢進や体重増加への影響に関しては、両ラット間の血中濃度の差を縮めた比較の結果、平均体重の差は逆に増大しており、体重増加の原因を active ghrelin のみで説明するのは困難であると考えられる。今後、CCK の投与による摂食量や肥満への影響を確認する実験を行うと共に、具体的病態との関連も加味したデータの追加により、考案した LRI の精度を高める必要がある。

III 研究成果の意義と学術的水準

本研究の成果は、OLETF ラットにおける血中 CCK 濃度低下がレプチン抵抗性発現との関連性を示し、さらにレプチンによる体重増加抑制作用を減弱させる可能性を初めて示した。

以上により、本論文は学位授与に十分に値する内容であると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
 - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。