

論 文 要 旨

2022 年 2 月 25 日

※報告番号	第	号	氏 名	加藤 優吾
主論文題名				
肥満モデルマウスに対するトコトリエノールの効果について				
内容の要旨				
<p>近年、肥満はガンや糖尿病など様々な二次的疾患の発症リスクを高めるため、世界中で社会問題となっている。しかしながら、肥満になりかけた段階でこれ以上の肥満を予防するために通院する人は少ない。また治療の観点からも治療薬が少ないといった問題がある。そのため、日常的な食事から摂取可能で安全が担保されている、天然に存在する物質の抗肥満作用に世間の注目が集まっている。我々は 2019 年にビタミン E の一種であるトコトリエノール (T3s) が、高脂肪食による体重増加を有意に抑制することを明らかとした。しかしながら、その詳細なメカニズムは不明であった。そこで本研究では、T3s の体重増加抑制作用のメカニズム及び、体重増加抑制以外の抗肥満作用の解明に取り組んだ。</p> <p>加えて近年、肥満は糖尿病などだけではなく、アルツハイマー病のような認識機能障害の発症リスクを高めるという報告が散見される。しかしながら、肥満がどのように認識機能を低下させるのかに関しては未解決である。我々は過去に、酸化ストレスにより神経細胞が変性すること、及びげっ歯類の認識機能を低下させることを明らかにしている。そこで、肥満による認識機能の低下にも脳内の酸化還元バランスの破綻が関与しているのではないかと着想した。また、T3s は強力な抗酸化作用に加え、神経保護作用を持つことが報告されている。そのため、T3s は肥満による認識機能低下を抑制する可能性がある。T3s が脳内で作用を発揮するためには、血液脳関門 (BBB) を通過する必要があるが、T3s は BBB を通過しないとの報告が存在する。そこで本研究では肥満による認識機能低下のメカニズム、また、それに対する T3s の効果及び、T3s の脳への到達を詳細に検討した。</p> <p>肥満研究には様々な肥満モデルマウスが使用されるが、本研究では高脂肪食の給餌による肥満誘導法を用いた。この方法では、特別飼料を給餌する期間の長さや開始時期などを自由に調整可能である為、薬剤の効果を詳細に精査できる。そこで、C57BL/6 マウスに高脂肪食を 0.05%T3s の有無で給餌し検討を行った。T3s 摂取の効果を詳細に解析するため、複数の給餌期間及び動物の週齢を設定した。</p> <p>学位論文では 3 つの実験を、第 1 章・第 2 章として論述した。</p> <p>第 1 章では、36 週齢の C57BL/6 マウスに対し 20 週間、高脂肪食および T3s を摂取させた際の T3s の抗肥満作用と肥満および T3s 摂取による認識機能の変動に関して論じた。先行研究では 4 週齢のマウスを用いた検討であったため、T3s が肥満を抑制したのか、成長による体重増加を抑制したのか判断が困難であった。そこで、成長による体重増加の少ない 36 週齢のマウスを用いて T3s の体重増加抑制作用について検討を行った。その結果、T3s の体重増加抑制作用は、成長阻害ではなく肥満を抑制していること、およびその効果は肥満による体重増加を完全に停止させるものではなく遅延させる効果である可能性が示唆された。しかしながら、この動物飼育条件による認識機能、および脳の酸化に変動は無かった。</p>				

論 文 要 旨

2022 年 2 月 25 日

※ 報告番号	第 号	氏 名	加藤 優吾
<p>第 2 章では、4 週齢の C57BL/6 マウスに高脂肪食を T3s の有無で与え検討を行った。先行研究では、T3s が体重増加抑制作用を持つことを明らかとしたが、そのメカニズムは不明であった。そこで先行研究に近い条件で動物を飼育し、メカニズムの解明を試みた。この条件においても、T3s は高脂肪食による体重増加を有意に抑制し、腎周囲の白色脂肪組織重量を減少させることを明らかとした。さらに、T3s の体重増加抑制以外の抗肥満作用として、肥満による脂肪肝、血清コレステロール濃度上昇の抑制を確認した。この条件においても、肥満による認識機能および脳酸化に変動は無かった。</p> <p>以上より、T3s が体重増加抑制以外にも抗肥満作用を示すこと、さらに、高脂肪食による肥満時では認識機能に変化が無いことが明らかとなった。</p>			

※印欄記入不要