

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 溝口 暁

論 文 題 目

High-fat Feeding Causes Inflammation and Insulin Resistance
in the Ventral Tegmental Area in Mice

(高脂肪食の摂取によりマウス中脳腹側被蓋野に炎症が生じ
インスリン受容体シグナルの減弱をきたす)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

小池 晃彦



名古屋大学教授

委員

菅坂 孝祥



名古屋大学教授

委員

勝野 雅央



名古屋大学教授

指導教授

有馬 寛



論文審査の結果の要旨

今回、野生型マウスに高脂肪食（HFD）を投与したところ、投与 7 日目という比較的早期の段階で、脳内報酬系を司る腹側被蓋野（VTA）において、炎症性サイトカイン及びミクログリアの活性化マーカーとなる mRNA 発現が上昇することを見出した。免疫組織学的な検討においてもこれに矛盾しない結果が得られた事から、ミクログリアの活性化を伴う炎症が生じたと結論付けた。そして、同様の条件下では VTA において、インスリン受容体シグナルの減弱が体重と独立して生じることが示された。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本研究ではミクログリアの活性化が関与したことを示唆する所見が得られており、少なくともこの機序により脳内の他部位から炎症が波及した可能性が示唆される。それ以外にも今回は未検討ではあるが、高脂肪食摂取によって惹起された血管内のサイトカインが血液脳関門を通過して炎症が波及している可能性もある。
2. 普通食投与群と HFD 投与群とで体重差がない個体を選別し比較することによって、HFD の摂取により肥満が形成される前の段階でシグナルの減弱が生じているか否かを検討する事が出来る。この観点から本研究では、VTA におけるインスリン受容体シグナルの減弱が肥満形成の起点となりうるという興味深い洞察が可能となった。
3. 本研究の実験系では、脳内の他部位から VTA へ至るニューロンの投射が、インスリンシグナルの減弱に影響を与えたか否かについて判断することは困難である。腹側被蓋野のみを摘出し ex-vivo 系で実験を行うか、インスリン・レプチンを直接 VTA に投与してシグナル伝達を確認する等の実験が必要になると考えられる。
4. HFD による炎症は海馬、前頭前野、脳幹など、脳内の部位あらゆる場所に生じる事が報告されている。今回の報告は VTA で炎症が生じる事を示した初めての報告である。データは提示していないが、VTA の投射先である線条体側坐核は、今回の実験で HFD 投与 7 日目ではなく 28 日目で炎症が生じており、VTA と比較し炎症の波及が遅れている。一方、代謝恒常性の維持に重要な視床下部弓状核は第三脳室に接した部位に位置しているが、高脂肪食摂取によってパルミチン酸の濃度が上昇した脳脊髄液を介しミクログリアの活性化が生じるなどして、HFD 投与 1-3 日目という比較的早期に炎症が惹起されることが報告されている。このように炎症の出現に要する投与日数は各部位で異なっている。

今回の報告は、高脂肪食の摂食により脳内報酬系が機能不全を来し肥満形成へ至る過程について、その病態生理を考察する上での新たな洞察を提供するものと考えられた。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	溝口 暁		
試験担当者	主査	小池晃彦		副査 ₁	菅波孝祥	
	副査 ₂	勝野雅央		指導教授	有馬寛	
(試験の結果の要旨)						
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 腹側被蓋野で炎症が生じるメカニズムについて 2. 普通食摂取群と高脂肪食摂取群のマウスの体重に差がないよう個体を選別し、インスリンの脳室内投与を行った意義について 3. インスリン脳室内投与の実験系では、脳内の他の部位から腹側被蓋野へ投射するニューロンが、腹側被蓋野のシグナル伝達に何らかの影響を与えた可能性を排除できないが、それについてどのような考察を行ったか 4. 高脂肪食投与により生じる脳内の各部位の炎症とその特徴について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、糖尿病・内分泌内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>						