

別紙 1 - 1

## 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 滝 啓吾

論 文 題 目

Dietary sodium chloride attenuates increased  $\beta$ -cell mass to cause glucose intolerance in mice under a high-fat diet

(食塩摂取は高脂肪食摂取下で  $\beta$  細胞増殖を抑制して耐糖能障害を引き起こす)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主査 委員

小池 光彦



名古屋大学教授

委員

菅波 孝祥



名古屋大学教授

委員

丸山 彰一



名古屋大学教授

指導教授

有馬 寛



別紙1-2

## 論文審査の結果の要旨

今回、高脂肪食と食塩過剰摂取が糖代謝に与える影響についてマウスモデルを用いて検討した。マウスを高脂肪食もしくは高脂肪高塩分食で飼育したところ、高脂肪高塩分食摂取は高脂肪食摂取と比較して、体重増加が抑制されるとともにインスリン感受性改善を認めた。一方で高脂肪高塩分食は高脂肪食と比較して耐糖能悪化を認め、膵 $\beta$ 細胞の数および面積の減少によりインスリン分泌が低下することで耐糖能悪化を来す可能性が示唆された。加えて膵臓の免疫組織学的検討および単離膵島における遺伝子発現の検討において、高脂肪高塩分食は高脂肪食に対する代償性の膵 $\beta$ 細胞の増殖が抑制されていた。食塩過剰摂取は高脂肪食摂取下において高脂肪食摂取によって生じる膵 $\beta$ 細胞の増殖を抑制し、インスリン分泌低下を来すことで耐糖能悪化に関与している可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

- 1.類似した動物モデルの検討において、高脂肪食は普通食と比較して摂餌開始後3日以降膵 $\beta$ 細胞の増殖亢進を認め、20週においても増殖亢進が持続していた。高脂肪食はインスリン抵抗性が生じる前より膵 $\beta$ 細胞の増殖に関連する遺伝子発現を亢進することで摂餌開始後早期から $\beta$ 細胞の増殖を亢進すると考えられる。
- 2.類似した動物モデルの検討において、食塩過剰摂取により内臓脂肪が増加することが報告されている。機序として、高塩分食摂取による脂肪組織におけるインスリン依存性の糖取り込み増加が報告されている。
- 3.インスリンは肝臓において糖新生に関与する遺伝子発現を抑制することで肝糖新生を抑制することが報告されている。高脂肪高塩分食は高脂肪食と比較して肝臓の脂肪沈着減少を認めるものの、インスリン分泌低下を来すことで肝糖新生が亢進すると考えている。
- 4.日本人の食塩摂取量は伝統的に多く、食生活の欧米化によりエネルギー摂取に占める脂質の割合が増加している。日本人2型糖尿病は欧米人と比較してインスリン分泌不全を認めるという特徴がある。高脂肪高塩分食摂取によりインスリン分泌低下と耐糖能悪化を認めた本研究が日本人2型糖尿病の病態解明に役立つことを期待している。

本研究は、食塩と脂質の過剰摂取が健康に与える影響を検討する上で、重要な知見を提供した。

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。

別紙2

## 試験の結果の要旨および担当者

|       |                    |                     |         |
|-------|--------------------|---------------------|---------|
| 報告番号  | ※ 甲 第 号            | 氏 名                 | 滝 啓吾    |
| 試験担当者 | 主査 小池晃彦<br>副査 丸山彰一 | 副査 菅波孝祥<br>指導教授 有馬寛 | 官道<br>福 |

(試験の結果の要旨)

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。

1. 高脂肪食による膵β細胞の増殖について
2. 食塩過剰摂取が脂肪組織に与える影響について
3. 高脂肪高塩分食による肝糖新生亢進について
4. 高脂肪高塩分食摂餌動物モデルの臨床への応用の展望について

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、学位審査委員会議の上、合格と判断した。