

氏名	シユウ 周	カク 赫	エイ 英
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)		
学位記番号	医 博 第 3010 号		
学位授与の日付	平 成 18 年 5 月 23 日		
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当		
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻		
学位論文題目	Gastric inhibitory polypeptide modulates adiposity and fat oxidation under diminished insulin action. (インスリン作用低下状態で gastric inhibitory polypeptide は肥満及び脂肪酸酸化を調節する)		
論文調査委員	(主 査) 教 授 中 尾 一 和 教 授 千 葉 勉 教 授 乾 賢 一		

論 文 内 容 の 要 旨

生体における血糖値の恒常性はインスリン分泌及び末梢インスリン感受性によって調節される。消化管ホルモン gastric inhibitory polypeptide (GIP) は炭水化物や脂肪の消化吸収に伴い小腸から分泌され、脂肪細胞における栄養素の取り込みや膵β細胞からのインスリン分泌を促進する。GIP 受容体欠損マウスでは、高脂肪食による肥満やそれに伴うインスリン抵抗性が抑制される。

申請者は、GIP シグナルがインスリン抵抗性存在下で脂肪酸取り込み及び末梢脂肪酸酸化にどのような影響を与えているかを *in vivo* で解析する目的で、インスリン抵抗性モデルである insulin receptor substrate 1 (IRS1) 欠損マウスを用いて、GIP 受容体欠損マウスと交配させ、ダブル欠損マウスを作製し、解析を行った。

経口ブドウ糖負荷試験において、ダブル欠損マウスでは、IRS1 欠損マウスと比較してインスリン分泌能が低く、負荷後高血糖を示した。次にインスリン負荷試験を施行したところ、ダブル欠損マウスではインスリン感受性が改善されていることが明らかとなった。このマウスの解剖所見では、脂肪組織の有意な減少が認められ、これがインスリン抵抗性改善の要因と考えられた。この脂肪組織減少の理由を詳細に調べるため、これらのマウスのエネルギー代謝を自由摂食下において測定した。ダブル欠損マウスでは、IRS1 欠損マウスと比較し低活動期の明期において、呼吸商が有意に低下していた。脂肪消費量を算出すると、ダブル欠損マウスの脂肪消費量が亢進していることが明らかとなった。以上のことから、GIP シグナルが欠損すると脂肪酸酸化が亢進し、脂肪が優先的にエネルギー源として用いられることが明らかとなった。さらに、脂肪酸酸化に着目し、肝臓より RNA を抽出し、定量的 RT-PCR 法にて検討した結果、肝臓におけるβ酸化の指標である UCP2 (uncoupling protein 2) や脂質輸送体 CD36 (fatty acid translocase) の遺伝子発現が、IRS1 欠損マウスに比してダブル欠損マウスで高く、これらの遺伝子発現が GIP シグナルの阻害によって上昇することが推察された。また、骨格筋では脂肪酸酸化の律速酵素である HD (3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase) の遺伝子発現及び酵素活性が有意に亢進していた。これらのことから、GIP シグナルが欠損すると、肝臓や筋肉における脂肪酸酸化を亢進させ、脂肪が優先的にエネルギー源として用いられ、結果として脂肪組織が減少しインスリン抵抗性が改善するものと考えられた。

以上のことから、GIP は、インスリン抵抗性存在下で肥満及び脂肪酸酸化を調節する因子であることが明らかとなった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

消化管ホルモン Gastric inhibitory polypeptide (GIP) は脂肪細胞での栄養素の取り込みや膵β細胞からのインスリン分泌を促進する。GIP シグナル遮断で、高脂肪食による肥満やインスリン抵抗性の発症が予防される。

申請者は、既にインスリン抵抗性が存在する状況で GIP シグナル遮断がインスリン抵抗性の改善につながるかを解明するため、GIP 受容体欠損マウスとインスリン抵抗性モデル Insulin Receptor Substrate-1 (IRS-1) 欠損マウスの交配により、ダブル欠損マウスを作製し解析した。ダブル欠損マウスでは、IRS-1 欠損マウスと比較し、インスリン感受性が改善

していた。更に、脂肪組織が有意に減少し、呼吸商の低下と脂肪消費量の亢進を認めた。定量 RT-PCR では、肝臓における UCP2 や CD36 の遺伝子発現、骨格筋における L-3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase (HD) の遺伝子発現及び酵素活性が上昇していた。

以上より、GIP シグナル遮断は、脂肪組織の減少、ならびに肝臓や筋肉における脂肪酸消費を亢進させることにより、インスリン抵抗性を改善するものと考えられた。以上の研究は、インスリン抵抗性存在下における GIP シグナルの脂肪酸取り込み及び末梢脂肪酸酸化への影響を解明し、糖尿病・インスリン抵抗性の治療に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成18年5月1日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。