

氏 名	みや 宮 わき 脇 かず 一 まさ 真
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2483 号
学位授与の日付	平成 14 年 3 月 25 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	Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis : a study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice. (腸管と膵ランゲルハンス氏島の機能連関不全による耐糖能異常：ガストリックインヒビトリーポリペプチド受容体欠損マウスにおける解析)
論文調査委員	(主 査) 教授 北 徹 教授 中尾 一 和 教授 清野 裕

### 論 文 内 容 の 要 旨

インクレチンは消化管に存在し、食事摂取後早期のインスリン分泌を惹起する液性因子と定義される。これまでインクレチン候補として GIP (gastric inhibitory polypeptide) と GLP1 (glucagon-like peptide 1) が挙げられている。GIP は上部小腸に存在する K 細胞から、GLP1 は下部小腸に存在する L 細胞から分泌されるが、上部に存在する GIP がより生理的意義が大きいと考えられている。

申請者は GIP のインクレチン作用を検証するため GIP 受容体 (GIPR) 欠損マウスを作製した。GIPR ホモ欠損マウスから膵ラ氏島を単離しインスリン分泌を検討したところ、グルコースによるインスリン分泌は正常に保たれているのに対し、100nM GIP に対する反応は完全に消失し、GIP 受容体の欠損が確認された。そこで、2g/kg の経口グルコース負荷試験を施行したところ、空腹時血糖には差を認めなかったが、グルコース負荷後初期の血糖上昇は著明で (GIPR ホモ欠損; 406 ± 28mg/dl vs. 野生型; 276 ± 37mg/dl 30分値 P < 0.05), 同時に早期インスリン分泌に障害を認めた (GIPR ホモ欠損; 641 ± 54pg/ml vs. 野生型; 1101 ± 68pg/ml 15分値 P < 0.001)。一方、腹腔内グルコース負荷試験では、野生型と GIPR ホモ欠損マウス間の血糖曲線に有意な差を認めなかった。したがって、GIP は栄養摂取後早期のインスリン分泌を惹起し、インクレチンとして糖代謝調節に重要な役割を担っていることが確認された。

次に、申請者は強力な GIP 分泌刺激因子である脂肪に着目し、マウスを 3 週間高脂肪食で飼育した。野生型マウスでは、通常食群と高脂肪食群間の食後血糖に差を認めなかったが (通常食; 253 ± 16mg/dl vs. 高脂肪食; 275 ± 34mg/dl 30分値), インスリン分泌は高脂肪食群で有意に亢進していた (通常食; 931 ± 36pg/ml vs. 高脂肪食; 1564 ± 229pg/ml 15分値 P < 0.05)。これは、高脂肪食により惹起されたインスリン抵抗性を代償するためのインスリン分泌の亢進である。一方、GIPR ホモ欠損マウスでは、通常食群に対し、高脂肪食群で代償的なインスリン分泌の亢進はほとんど見られず (通常食; 627 ± 128pg/ml vs. 高脂肪食; 831 ± 118pg/ml 15分値), 食後血糖は有意に上昇した (通常食; 322 ± 18mg/dl vs. 高脂肪食; 419 ± 20mg/dl 30分値 P < 0.05)。したがって、高脂肪食摂取下では GIP によるインスリン分泌が亢進し、これがインスリン抵抗性を代償して血糖を正常に保つのにに対し、GIP 受容体ホモ欠損状態では GIP によるインスリン分泌は遮断され相対的インスリン分泌不足を招き、血糖が上昇すると結論された。

以上のことから、GIP は食事摂取後早期のインスリン分泌や高脂肪食摂取下の代償的インスリン分泌に大きな役割を果たし、生体内糖代謝の恒常性維持に重要な役割を担っていることが明らかとなった。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) は、上部小腸に存在する K 細胞から糖質や脂肪の摂取に伴い分泌される消化管ホルモンで、インクレチンの有力な候補である。

申請者は GIP の生理活性と糖代謝における役割を解明するため、GIP 受容体欠損マウスを作製した。腹腔内グルコース

負荷試験では、GIP 受容体欠損マウスと野生型マウスの血糖曲線に差を認めなかったが、経口グルコース負荷試験では、早期インスリン分泌障害と共に負荷後初期の血糖が著明に上昇し、耐糖能低下を認めた。次に、申請者は強力な GIP 分泌刺激因子である脂肪に着目し、3 週間高脂肪食を摂取させた。野生型マウスでは、通常食群と高脂肪食群間の食後血糖に差を認めなかったが、インスリン分泌は高脂肪食で著明に亢進した。一方、GIP 受容体欠損マウスでは高脂肪食でもインスリン分泌の亢進は見られず、食後血糖は有意に上昇した。これらのことから、GIP は食事摂取後早期のインスリン分泌や高脂肪食摂取下の代償的インスリン分泌に大きな役割を果たしていることが明らかとなった。

以上の研究は、消化管因子による糖代謝調節機構の解明に貢献し、糖尿病の病因解明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があるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成14年2月18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。