

京都大学	博士 (医学)	氏名	NASTESKA DANIELA
論文題目	Chronic reduction of GIP secretion alleviates obesity and insulin resistance under high fat diet condition (慢性的な GIP 分泌の減少は高脂肪食摂食下での肥満やインスリン抵抗性を減弱する)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】gastric inhibitory polypeptide (GIP) は、食事摂取によって腸管内分泌 K 細胞から血中に分泌され、膵β細胞に存在する GIP 受容体に作用し、グルコース存在下にインスリン分泌を促進させるインクレチンである。GIP 受容体は生体内の様々な組織に存在し、GIP は脂肪や骨に直接作用してエネルギーやカルシウムイオンの蓄積に作用する。全身性 GIP 受容体欠損マウスの検討では、野生型マウスと比較して GIP 受容体欠損マウスの骨組織で骨量の減少を認めること、高脂肪食負荷下の体重増加が抑制されることが報告されている。しかし、GIP 分泌減少を介した GIP シグナルの抑制が生体内でどのように影響するかは不明である。本論文では、GIP 分泌減少および欠損モデルとして GIP 遺伝子欠損マウスを作製し、GIP 遺伝子欠損による GIP 分泌低下が生体内、特に GIP の主要な標的臓器である膵β細胞や脂肪組織、骨への影響を検討した。【方法】GIP 遺伝子に GFP 遺伝子を導入し、GIP が欠失したマウスを作製した。野生型マウス(WT)、GIP ヘテロ欠損マウス(GIP^{gfp/+})および GIP ホモ欠損マウス(GIP^{gfp/gfp})の上部小腸での GIP mRNA, と GIP 含有量を測定した。経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)を行い、血中総 GIP 濃度、血糖値、インスリン値を測定した。マウスの骨組織を評価した。8 週間の 60%脂肪含有高脂肪食負荷を行い、体重推移、随時血糖を測定した。高脂肪食負荷終了後後、OGTT、免疫組織によるβ細胞量測定、インスリン負荷試験(ITT)、CT による脂肪量測定、間接カロリーメーターによるエネルギー及び脂肪消費量測定、活動量解析を行った。【結果】GIP^{gfp/+}では、WT に比較して上部小腸内 GIP mRNA 量と GIP 含有量の有意な低下を認め、GIP^{gfp/gfp}では、それらの発現を認めなかった。GIP^{gfp/+}の糖負荷後 GIP 濃度は WT に比較して有意に低下し、GIP^{gfp/+}の GIP 分泌量(GIP 濃度曲線下面積)は、WT と比較して約 50%の低下を認めた。また GIP^{gfp/+}では GIP 濃度は測定感度以下であった。以上から GIP^{gfp/+}は GIP 分泌不全モデル、また GIP^{gfp/gfp}は GIP 分泌欠損モデルであることが証明された。糖負荷後の血糖値は、GIP^{gfp/+}では WT に比較して 30 分で有意に高く、GIP^{gfp/gfp}では 30 分、60 分で有意に高かった。GIP^{gfp/+}は WT に比較して骨量に差を認めないが、GIP^{gfp/gfp}で有意な骨量と骨梁の減少を認めた。高脂肪食負荷を行ったところ、高脂肪食負荷 GIP^{gfp/+}と GIP^{gfp/gfp}は、負荷 2 週間後より高脂肪食負荷 WT に比較して有意な体重低下を認め、GIP^{gfp/gfp}の体重が 3 群間で最も低値であった。高脂肪食負荷後の糖負荷試験では、GIP^{gfp/+}の GIP 分泌量は、WT と比較して約 50%の低下を認め、GIP^{gfp/+}では GIP 濃度は測定感度以下であった。WT、GIP^{gfp/+}、GIP^{gfp/gfp}の 3 群間で糖負荷後の血糖に有意な差を認めなかった。しかし糖負荷後のインスリン値は、WT と比較して GIP^{gfp/+}と GIP^{gfp/gfp}で有意に低下し、GIP^{gfp/gfp}で最も低値であった。GIP^{gfp/gfp}のβ細胞量は、WT に比較して有意に減少した。CT による脂肪量の解析の結果から、GIP^{gfp/+}と GIP^{gfp/gfp}の皮下脂肪、内臓脂肪は WT に比較して低く、GIP^{gfp/gfp}で最も低いことが判明した。インスリン負荷試験を施行し、GIP^{gfp/+}と GIP^{gfp/gfp}は WT に比較してインスリン抵抗性の改善を認めた。マウスエネルギー消費量と脂肪消費量を計測したところ、GIP^{gfp/gfp}では WT に比較して有意な上昇を認めたが、GIP^{gfp/+}では高い傾向にあるものの有意な差を認めなかった。マウス活動量は、3 群間で有意な差を認めなかった。【結語】通常食負荷下で GIP 分泌の減少は耐糖能を低下させ、特に GIP 分泌欠損は耐糖能低下ばかりでなく、骨量の減少を誘導することが明らかとなった。一方、高脂肪食負荷下で GIP 分泌の減少は、肥満を抑制し、インスリン抵抗性を改善することが示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)	
<p>gastric inhibitory polypeptide (GIP) は、食事摂取によって腸管内分泌 K 細胞から血中に分泌され、膵β細胞に存在する GIP 受容体に作用し、インスリン分泌を促進させるインクレチンである。GIP 受容体は生体内の様々な組織に存在し、GIP は脂肪や骨に直接作用してエネルギーやカルシウムイオンの蓄積に作用する。しかし、GIP 分泌減少を介した GIP シグナルの抑制が生体内でどのように影響するかは不明である。</p> <p>申請者は、GIP 遺伝子欠損マウスを作製し、GIP ヘテロおよびホモ欠損マウスを GIP 分泌減少および欠損モデルとして解析を行ったところ、GIP 分泌の減少及び欠損は、糖負荷後のインスリン分泌を減少させ血糖上昇させることを明らかにした。また骨量は、GIP 分泌欠損下でのみ減少し、GIP 分泌減少下では減少しないことを明らかにした。一方、高脂肪食負荷状態での GIP 分泌の減少及び欠損は体重増加を抑制して脂肪量が減少すること、それに伴うインスリン抵抗性の改善から通常食で認めた糖負荷後の耐糖能は緩和されることを明らかにした。従って、高脂肪食負荷下で GIP 分泌の減少は、肥満を抑制してインスリン抵抗性を改善することが示唆された。</p> <p>以上の研究は、生体内での GIP の生理作用の解明ならびに新たな肥満治療の可能性に大きく貢献し、肥満・糖尿病学の発展に寄与するところが多い。</p> <p>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。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 26 年 6 月 2 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。</p>	
要旨公開可能日	年 月 日