

氏 名	山 田 千 積
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3174 号
学位授与の日付	平 成 20 年 1 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	Genetic inactivation of GIP signaling reverses aging-associated insulin resistance through body composition changes (GIP シグナルの遮断は体組成の変化を介して加齢に伴うインスリン抵抗性を改善する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 中 尾 一 和 教 授 鍋 島 陽 一 教 授 松 田 道 行

論 文 内 容 の 要 旨

加齢に伴う体組成の変化、すなわち脂肪量の増加や除脂肪量の減少は、加齢によるインスリン抵抗性の増大と強く関連している。Gastric inhibitory polypeptide (GIP) は、食事摂取に伴って、上部小腸の K 細胞から分泌される。GIP は、膵β細胞からのインスリン分泌を促進するインクレチン作用に加えて、脂肪細胞への栄養素の蓄積を促進する作用を有する。GIP 分泌は脂肪摂取により最も促進されるので、GIP の作用を観察するために、脂肪負荷が好んで用いられる。当教室では、高脂肪食下で野生型マウスは肥満に生じるのに対して、GIP 受容体欠損マウス (Gipr-/-マウス) は、高脂肪食下でも肥満をきたさないことを明らかにしてきた。しかし普通食下では、野生型マウスと Gipr-/-マウスの間に体重の差はみられず、詳しい検討はされていない。

そこで、今回、通常の栄養状態における GIP シグナルの影響を調べるために、普通食下で、10 週齢 (若齢) および 50 週齢 (高齢) の野生型マウスと Gipr-/-マウスを比較し、体組成や運動量、インスリン感受性などについて検討を行った。

まず、CT を用いて脂肪重量・除脂肪重量を測定し、体重に対する割合を算出した。若齢マウスでは体組成に差はみられなかったが、高齢の野生型マウスでは、加齢に伴って、著明な脂肪量の増加と除脂肪量の減少が認められた。一方、高齢 Gipr-/-マウスでは、若齢マウスと比較して有意に脂肪量が減少していたが、除脂肪量は若齢マウスと同程度に保たれていた。50 週間の観察期間中、体重や摂取量に差はみられなかった。

次に、インスリン負荷試験を行ったところ、野生型マウスでは加齢に伴ってインスリン抵抗性の増大を認めたが、高齢 Gipr-/-マウスのインスリン感受性は、むしろ若齢マウスよりも良好であった。経口糖負荷試験を行ったところ、若齢マウスと比較して、高齢野生型マウスでは耐糖能は正常に保たれていたが、インスリン抵抗性を代償するために血中インスリン値が上昇していた。一方高齢 Gipr-/-マウスは、代償性インスリン分泌の亢進を伴うことなく、若齢マウスと比較して有意な耐糖能の改善を示した。また高齢 Gipr-/-マウスでは血中アディポネクチン濃度の有意な上昇が認められ、Gipr-/-マウスは、野生型マウスと比較して、昼夜とも運動量が増加していた。さらに、Gipr-/-マウスでは、運動量の増加にもかかわらず、同時に測定された体温や心拍数は野生型と比べて低値であった。

高齢 Gipr-/-マウスにおけるインスリン抵抗性や耐糖能の改善は、このような体組成の変化、血中アディポネクチン値の上昇、運動量の増加などに関連していると考えられる。またカロリー制御を行うと、ヒトにおける意義はまだ明らかでないものの、霊長類以下の動物では長寿になることが知られており、カロリー制限動物の特徴として、脂肪量の減少、良好なインスリン感受性、運動量の増加、体温や心拍数の低値などが報告されている。今回、高齢 Gipr-/-マウスと長寿のカロリー制限動物との間で表現型の類似が観察された。

以上の結果から、長期間の GIP シグナルの遮断は、体組成の変化や運動量の増加などを介して、加齢に伴うインスリン抵抗性を改善する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

加齢に伴う脂肪量の増加や除脂肪量の減少は、インスリン抵抗性の増大と強く関連する。Gastric inhibitory polypeptide (GIP) は、食事摂取に伴って上部小腸の K 細胞から分泌され、インクレチン作用に加えて、脂肪細胞への栄養素蓄積作用を有する。GIP 受容体欠損マウス (Gipr^{-/-}マウス) は、高脂肪食下では肥満しないことが知られているが、普通食下での GIP シグナルの役割は不明である。

申請者は、普通食下で、10 週齢（若齢）および 50 週齢（高齢）の野生型マウスと Gipr^{-/-}マウスを用いて、体組成、運動量、インスリン感受性などを検討した。その結果、若齢マウスと比較して、高齢野生型マウスでは脂肪量の増加と除脂肪量の減少が認められたが、高齢 Gipr^{-/-}マウスでは脂肪量が減少し、除脂肪量は若齢マウスと同程度に保たれていることを明らかにした。高齢 Gipr^{-/-}マウスでは、このような体組成の変化、血中アディポネクチン値の上昇、運動量の増加と関連して、インスリン抵抗性や耐糖能の改善を認めた。さらに高齢 Gipr^{-/-}マウスにおける、脂肪量減少、良好なインスリン感受性、運動量増加、体温や心拍数低値などの表現型は、長寿のカロリー制限動物のものと類似していた。

以上の研究は、加齢に伴う体組成や代謝の変化における GIP シグナルの役割の解明に貢献し、糖尿病学の発展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みとめる。

なお、本学位授与申請者は、平成 19 年 12 月 25 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。