

氏 名	宮 永 史 子
学位の種類	博士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2728 号
学位授与の日付	平成 16 年 3 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	Leptin as an adjunct of insulin therapy in insulin-deficient diabetes (インスリン分泌低下型糖尿病におけるインスリン補助薬としてのレプチン)

論文調査委員 (主査) 教授 清 野 裕 教授 北 徹 教授 中 尾 一 和

論 文 内 容 の 要 旨

脂肪細胞より分泌されるレプチンは、主に視床下部を介して強力な摂食抑制とエネルギー消費亢進をもたらし、体重の制御に関与すると考えられている。我々の研究室では、レプチンは糖代謝とインスリン感受性を亢進させ、肥満を伴う 2 型糖尿病モデルマウスや脂肪萎縮性糖尿病モデルマウスを用いた検討より、レプチンの抗糖尿病薬としての有用性を提唱している。本研究では、インスリン分泌低下型糖尿病におけるレプチンの抗糖尿病作用を検討した。

1. レプチン過剰発現トランスジェニックマウスを用いた検討

ストレプトゾトシン (STZ) 負荷により膵β細胞を破壊した STZ 糖尿病マウスでは著明なインスリンの減少、高血糖を呈し、体重減少と低レプチン血症、過食が認められた。肝臓においてレプチンを発現するレプチン過剰発現トランスジェニックマウスでは、STZ 負荷後も高レプチン血症の持続が認められたが、野生型マウスと同様にインスリン分泌低下型糖尿病を発症した。STZ 糖尿病マウスでは、著しい過食とともに、視床下部性摂食亢進ペプチドであるニューロペプチド Y (NPY) や agouti 関連蛋白質 (AGRP) の発現亢進と摂食抑制ペプチド前駆体であるプロオピオメラノコルチン (POMC) の発現低下が認められた。一方、レプチン過剰発現トランスジェニックマウスの視床下部では NPY, AGRP, POMC の発現に変化は認められず、野生型マウスと比較して明らかな摂食量増加の抑制が認められた。インスリン分泌低下型糖尿病の発症後にインスリン治療を試みたところ、レプチン過剰発現トランスジェニックマウスでは野生型マウスの高血糖の改善に必要なインスリン量の 10 分の 1 以下の投与量にて血糖の正常化が認められた。更に、STZ 糖尿病マウスの摂食量をレプチン過剰発現トランスジェニックマウスと同程度に制限する pair-feeding 実験を施行したところ、高血糖の改善に必要なインスリン量を減量することはできなかった。以上より、STZ 糖尿病マウスにおいてレプチンによりインスリンは少量で糖尿病の改善効果を発揮すること、レプチンの抗糖尿病作用には摂食抑制以外の機序も関与することが明らかになった。

2. レプチン・インスリン同時投与による検討

インスリン分泌低下型糖尿病におけるレプチンの抗糖尿病薬としての有用性を明らかにするために、レプチンとインスリンを同時に投与し、その治療効果を検討した。STZ 負荷によりインスリン分泌がほとんど残存しない STZ 糖尿病マウスでは、レプチンあるいは少量のインスリン単独投与では高血糖の改善は認められなかった。しかし、両者を併用することにより著しい糖尿病の改善が認められた。更に、インスリン分泌が少量残存する STZ 糖尿病マウスではレプチン単独投与により高血糖の改善が認められた。以上より、レプチンは少量のインスリン存在下でインスリン分泌低下型糖尿病を改善することが明らかになった。

本研究により、インスリン分泌低下型糖尿病における抗糖尿病薬としてのレプチンの有用性が証明された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

レプチンは脂肪細胞より分泌され、主に視床下部を介し強力な摂食抑制とエネルギー消費亢進をもたらし、体重の制御に

関与する。さらに、レプチンはインスリン感受性亢進による糖代謝改善作用を有することが明らかにされている。本研究では、インスリン分泌低下型糖尿病におけるレプチンの抗糖尿病薬としての可能性について検討した。

ストレプトゾトシン (STZ) 負荷により膵 β 細胞を破壊したSTZ糖尿病マウスでは、著しいインスリン分泌の低下と高血糖を呈し、体重減少と低レプチン血症と過食を認めた。一方、肝臓でレプチンを発現し高レプチン血症が認められるレプチン過剰発現トランスジェニックマウス (TGM) においてもSTZ負荷により野生型マウスと同程度のインスリン分泌低下型糖尿病を発症した。TGMでは、野生型マウスの糖尿病の改善に必要なインスリンの10分の1以下の投与量にて血糖の正常化が認められた。更に、STZ糖尿病マウスに対し、少量のインスリンあるいはレプチンを単独で投与したところ、高血糖の改善は認められなかったが、少量のインスリンとレプチンを併用することにより著しい糖尿病の改善が認められた。以上より、インスリン分泌低下型糖尿病におけるレプチンのインスリン補助薬としての有用性が示唆された。

以上の研究はインスリン分泌低下型糖尿病におけるレプチンの病態生理的意義の解明に貢献し、レプチンの治療的応用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16年2月12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。