

京都大学	博士 (医学)	氏 名	内 藤 雅 喜
論文題目	Therapeutic Impact of Leptin on Diabetes, Diabetic Complications, and Longevity in Insulin-Deficient Diabetic Mice. (インスリン分泌低下型糖尿病モデルマウスに対するレプチンの長期治療効果)		
(論文内容の要旨)			
脂肪細胞から分泌されるレプチンは、摂食抑制やエネルギー消費亢進による体重減少作用やインスリン感受性亢進を伴う糖脂質代謝促進作用など多彩な生物作用を有する。これまで当教室ではレプチンの糖脂質代謝促進作用に着目し、遺伝性肥満 (KKA^y)、脂肪萎縮症 (A-ZIP/F1)、インスリン分泌低下型糖尿病 (STZ)、2 型糖尿病 (低用量STZ・高脂肪食負荷) 等のモデルマウスを用いた検討で、レプチンの抗糖尿病作用を明らかにし、治療薬としての可能性を提唱してきた。今回、インスリン分泌低下型糖尿病に対するレプチンの長期的効果を検討する目的で、肝臓でレプチンを恒常的に発現し、正常マウスの約 10 倍の高レプチン血症が持続するレプチントランスジェニックマウス (Lと略記) をインスリン 2 遺伝子変異に伴う非肥満インスリン分泌低下型糖尿病モデルとしてのAkitaマウス (Ins2^{C96Y}; Aと略記) と交配した。レプチントランスジェニックAkitaマウス (LA) を含む 4 群の雄性マウス (L, A, LA, W (野生型)) を用いて、10 ヶ月間に及ぶ代謝パラメーターの推移、インスリン感受性の経時的変化、膵臓・腎臓の組織学的検討、脂質・酸化ストレスの評価、1 年生存率等について解析した。 6 時間絶食下血糖値において、A は離乳後既に高血糖を呈し、10 週齢で 500 mg/dl を超え、20 週齢過ぎには半数以上が 600 mg/dl 以上の高血糖を呈した。LA では、離乳後は正常血糖で、10 週齢頃より血糖値は上昇し始めたが、40 週齢においても 400 mg/dl 以下にとどまっていた。長時間 (16 時間) 絶食下血糖値は 40 週齢において A で 500 mg/dl を超えていたが、LA では W と同等であった。耐糖能は、A に比べ LA は良好で、インスリン感受性は LA が 4 群中最も良好な状態で経過した。糖負荷によるインスリン分泌反応は W, L に比較して A, LA 共に著しく低値であったが、インスリン/血糖値比は LA が A より有意に良好であった。膵インスリン含量も A, LA 共に W の 1/10 程度に減少していた。膵グルカゴン含量は、A が W の約 2 倍で、LA は W と同等であった。血漿グルカゴン濃度も同様に A が W の約 2 倍で、LA は W と同等であった。膵島免疫染色では、A において α 細胞領域の増大と β 細胞領域の減少を認めたが、LA ではその程度は明らかに軽度であった。A の摂食量は W の約 2 倍と過食であったが、LA の摂食量は W と同等であった。8 週齢から 3 週間の Pair-feeding 実験でも、A の血糖値は LA と比較して有意に高値であった。A は 20 週齢頃より体重減少を来したが、LA は 4 群中最も体重低値であるものの減少を来すことはなかった。腎症についての検討では、A が 12 週齢より著明なアルブミン尿 (400 μ g/day) を呈したが、LA では 22 週齢から尿中アルブミン排泄量は増加するものの 38 週齢まで W と有意差を認めず経過した。A の尿中アルブミン排泄量が最も高値を示した 22 週齢で、LA の尿中アルブミン排泄量は A の 3 分の 1 程度であった。腎組織の検討では、A はメサングウム			

エリアの拡大や糸球体腫大を示したが、LA ではそれらの異常所見は認めなかった。生後 1 年時では、A の約 50%が死亡していたが、LA の全ては生存し、1 年生存率に著しい改善が認められた。 以上の検討から、インスリン分泌低下型糖尿病モデル Akita マウスにおいてレプチンの長期的な糖脂質代謝改善効果が証明され、更に糖尿病合併症の改善や寿命延長効果も明らかとなった。この前臨床試験の成果を踏まえて、今後、インスリン分泌低下型糖尿病へのレプチン臨床応用が期待される。 (論文審査の結果の要旨) 各種糖尿病モデルマウスに対して、レプチンの抗糖尿病作用が明らかにされ、治療薬としての可能性が提唱されてきた。今回、インスリン分泌低下型糖尿病に対するレプチンの長期的効果について検討がなされた。 正常マウスの約 10 倍の高レプチン血症を呈するレプチントランスジェニックマウス (L) を非肥満インスリン分泌低下型糖尿病モデルとしてのAkitaマウス (Ins2 ^{C96Y} ; A) と交配し、得られたレプチントランスジェニックAkitaマウス (LA) を含む 4 群の雄性マウス (L, A, LA, W (野生型)) が使用された。 LA は A と比して、有意な血糖値、過食、耐糖能の改善が認められ、16 時間絶食下血糖値では 40 週齢においても LA では W と同等であった。インスリン感受性は LA が 4 群中最も良好な状態で経過した。膵インスリン含量は A, LA 共に W の 1/10 程度であったが、膵グルカゴン含量は、A が W の約 2 倍で、LA は W と同等で、血漿グルカゴン濃度も同様であった。A は 20 週齢頃より体重減少を来したが、LA は 4 群中最も体重低値であるものの減少しなかった。腎症の検討では、A が 12 週齢より著明なアルブミン尿 (400 μ g/day) を呈したが、LA では 38 週齢まで W と有意差を認めず経過した。腎組織では、A はメサングウムエリア拡大や糸球体腫大を示したが、LA ではそれらの異常所見は認めなかった。1 年生存率は A が約 50%、LA が 100%と著しい改善を認めた。 インスリン分泌低下型糖尿病モデル Akita マウスにおいてレプチンの長期的な治療効果が証明された。 以上の研究はインスリン分泌低下型糖尿病に対するレプチンの治療効果を証明したもので、今後の臨床応用に向けて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認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 24 年 2 月 13 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。
