

京都大学	博士（医学）	氏 名	日下部 徹
論文題目	Beneficial effects of leptin on glycaemic and lipid control in a mouse model of type 2 diabetes with increased adiposity induced by streptozotocin and a high-fat diet (ストレプトゾトシンおよび高脂肪食負荷により作製した体脂肪増加を伴う 2 型糖尿病モデルマウスの糖脂質代謝調節におけるレプチン治療の有用性)		
(論文内容の要旨)			
脂肪細胞から分泌されるレプチンは、摂食抑制および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亢進作用など多彩な生理作用を有する。これまでレプチンの糖脂質代謝亢進作用に着目してモデル動物を用いた検討を行い、脂肪萎縮性糖尿病や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を報告し、さらにこれらの成果を踏まえて、ヒトの脂肪萎縮性糖尿病症例において長期のレプチン治療の有用性および安全性を証明した。本研究では、レプチンの抗糖尿病薬としての更なる臨床応用を目指して、2 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を 2 型糖尿病モデルマウスを用いて検討した。 2 型糖尿病モデルマウスは、8 週齢の C57BL/6J 雄性マウスに、膵β細胞破壊によりインスリン分泌低下を来すストレプトゾトシン（120μg/g）と肥満およびインスリン抵抗性を誘導する高脂肪食（45kcal%）を負荷して作製した。このモデルマウス（STZ/HFD マウス）に対して浸透圧ミニポンプを用いて 2 週間のレプチン持続皮下投与（20ng/g/hr）を行い、摂食量、体重、血中糖脂質代謝パラメータ（血糖、インスリン、中性脂肪、遊離脂肪酸、総コレステロール）、耐糖能試験、肝臓および骨格筋内中性脂肪含量、脂肪酸酸化に関わる酵素でレプチン感受性マーカーである AMPK の骨格筋における活性に対するレプチンの効果を評価した。 STZ/HFD マウスでは、正常マウスと比較して摂食量は 1.3 倍、体脂肪量は 1.8 倍の増加が認められ、平均血中レプチン濃度は 8.6ng/ml で正常マウスの約 2 倍であった。これはヒトでは日本肥満学会判定基準の肥満 1 度（BMI 25 kg/m² 以上 30kg/m² 未満）に相当する。また高脂肪食負荷によりインスリン抵抗性が誘導されたが、高脂肪食のみ負荷したマウスと比較して血中インスリン濃度は 40-50 % 減少しており、自由摂食下での平均血糖値は 490mg/dl にまで上昇した。さらに血中中性脂肪、遊離脂肪酸、総コレステロール濃度の上昇、肝臓および骨格筋内中性脂肪含量の増加が認められた。レプチン投与中の STZ/HFD マウスの平均血中レプチン濃度は 30.8ng/ml であり、既にヒト脂肪萎縮性糖尿病症例におけるレプチン治療において安全性が確認されている血中レプチン濃度範囲内であった。2 週間のレプチン持続投与により STZ/HFD マウスの摂食量は抑制され、約 5% の体重減少が認められた。さらに自由摂食下での平均血糖値は 327mg/dl にまで改善した。レプチン投与中、耐糖能試験ではインスリン分泌の増加はないがブドウ糖負荷後の血糖上昇が有意に抑制された。以上の所見より、レプチンがインスリン感受性を亢進させ耐糖能を改善したのと考えられた。また血中中性脂肪、遊離脂肪酸濃度は正常マウスと同等レベルにまで改善し、総コレステロール濃度も有意な低下が認められた。さらにレプチン持続投与により肝臓および骨格筋内中性脂肪含量はそれぞれ 35%、38% の低下が認められ、骨格筋α2-AMPK 活性は 1.8 倍に上昇していた。レプチン持続投与による骨格筋における脂肪酸酸化亢進が組織			

内中性脂肪含量低下に関与した可能性が示唆された。Pair-feeding 実験では、レプチン持続投与による摂食量の減少に加えて、摂食抑制作用とは独立したレプチンの糖脂質代謝改善作用が示めされた。 以上、ストレプトゾトシンおよび高脂肪食負荷により作製したインスリン抵抗性、インスリン分泌低下、肥満を伴う 2 型糖尿病モデルマウスを用いた検討により、2 型糖尿病においてレプチンが抗糖尿病薬として有用である可能性が示された。今後、2 型糖尿病におけるレプチンの新規抗糖尿病薬としての臨床応用が期待される。 (論文審査の結果の要旨) これまでに脂肪萎縮性糖尿病や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が報告されている。本研究では、2 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。 8 週齢 C57BL/6J 雄性マウスにストレプトゾトシンと高脂肪食を負荷して 2 型糖尿病モデルマウス (STZ/HFD マウス) を作製し、レプチンの治療効果を検討した。STZ/HFD マウスでは、体脂肪量の増加、インスリン抵抗性およびインスリン分泌低下を伴う高血糖、脂質代謝異常、肝臓および骨格筋中性脂肪含量の増加が認められた。2 週間のレプチン持続皮下投与 (20ng/g/hr) により、STZ/HFD マウスにおいて摂食抑制、約 5% の体重減少、インスリン感受性の改善を伴う血糖値の低下 (487±21mg/dl vs. 327±24mg/dl、P<0.01) が認められた。また血中中性脂肪、遊離脂肪酸濃度は正常マウスと同等レベルにまで改善し、総コレステロール濃度の有意な低下が認められた。さらに脂肪酸酸化に関わる骨格筋α2-AMPK の活性上昇とともに肝臓および骨格筋中性脂肪含量の低下が認められた。今回の投与量で得られた血中レプチン濃度 (30.8ng/ml) は、レプチンの臨床試験においても認められる濃度であることから、今回の検討により、2 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が示された。 以上の研究は、2 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 21 年 3 月 10 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。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			