

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 降 簾 泰 史

肥満は非インスリン依存性糖尿病、高脂血症、高血圧などの主要なリスクファクターであり、肥満が社会問題化してきている現在、肥満とそれに付随する疾患の病因解明の必要性は極めて高い。肥満の発現に関与する因子の一つとして近年着目されているものに成長ホルモン（GH）がある。肥満者や肥満モデル動物のGHの分泌が低下していること、GHの投与が脂肪の蓄積を軽減することなどが報告されており、脂肪蓄積とGHの関係は肥満研究の上で非常に重要なテーマとなっている。本研究は、申請者らの研究室で作出されたヒトGH遺伝子を導入したトランスジェニックラット（TG）が、GHの分泌低下を示すとともに肥満並びに高インスリン血症を呈することに着目し、本TGをモデル動物としてGHの低下と肥満の成立およびインスリン抵抗性の発現との関係を解明することを目的としたものである。

本論文は5章から構成され、第1章で本研究の背景と目的を論じた後、第2章から第4章まで以下のような幾つかのアプローチの実験を行い、第5章において総合的な考察を行っている。

第2章においては、まず摂食量や自発運動量などエネルギーバランスに影響を及ぼす因子を解析した結果、同腹正常ラット（コントロール）と比較して、TGでは4週齢から摂食量の増加が観察され、また7週齢以降には自発運動量の低下が認められた。次に、脂肪細胞から分泌され、抗肥満作用を示すホルモンであるレプチンについて検討したところ、TGにおいては血中レプチン濃度はコントロールよりも高いにもかかわらず、脳脊髄液中のレプチン濃度にはコントロールとの間に差は認められなかった。さらに、レプチンを腹腔内投与した結果、コントロールでは摂食量、体重の減少を引き起こしたが、TGでは効果がなかった。ところが、レプチンを脳室内に投与すると、コントロール、TGともに摂食量、体重の減少を引き起こした。これらの結果より、TGではレプチン抵抗性が発現していることが示唆され、さらにその機序として血中レプチンの脳内移行の阻害が考えられた。また、このTGにおけるレプチン抵抗性が、著しい肥満の成立に大きく貢献しているものと考えられた。

第3章においては、TGにおける肥満や高インスリン血症に、過食と低GHがどのように貢献しているかを個別に評価することを試みた。まず、TGの摂食量を5週齢より12週齢までコントロールのそれと同量に制限した結果、体重は減少したが脂肪重量には変化は認められなかった。また、TGでは血中インスリン、レプチン濃度がコントロールよりも有意に高いが、制限給餌によりともにコントロールと差のないレベルにまで低下した。これらのことから、TGにおいては摂食量の増大がインスリン抵抗性を引き起こす原因となっていることが示唆された。一方、GH徐放製剤の投与により血中GHレベルを高く維持した場合には、体重には変化はなかったが、脂肪重量は有意に低下した。また、この処置により血中レプチン濃度は低下したが、インスリン濃度には変化は見られなかった。以上、TGにおける脂肪蓄積は

GHレベルの低下のみでも誘起され、それに摂食量の増大が加わることで脂肪蓄積が助長されるとともに、インスリン抵抗性が誘起されることが示唆された。

第4章では、TGで生じているインスリン抵抗性の成立機序を明らかにするために、肝臓におけるインスリンシグナル伝達系の解析を行った。その結果、TGではインスリン受容体重、およびインスリン投与によるインスリン受容体のチロシンリン酸化に低下が見られた。さらに、インスリン受容体基質 (IRS)-1/2の量、およびインスリン刺激によるIRS-1/2両者のチロシンリン酸化も低下していた。また、IRS-1/2に結合しているphosphatidylinositol (PI) 3-kinase活性も低下しており、これはIRS-1/2とp85 subunitとの結合の障害によることが示唆された。このような肝臓におけるインスリンシグナルの伝達障害の原因の一部は血中の高インスリンに帰せられるものと思われるが、TGにおけるGHの低下も大きく貢献しているものと考えられた。

以上のような結果をもとに第5章において総合考察を行い、GHの低下はエネルギーの流れを脂肪へとシフトさせ、脂肪蓄積を誘起すると結論している。本研究で得られた知見は、TGにおける脂肪蓄積とインスリン抵抗性ばかりではなく、ヒトのGH分泌低下症における病態の発現機構にも一般化でき、その予防法や治療法の開発にも貢献できるものと考えられ、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものとして認めた。