

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 魯 禎 妍

成長ホルモン（GH）は、成長の促進ばかりではなく、代謝制御にも重要な役割を果たすなど、多様な作用を発揮している。したがって、GHの分泌異常に起因する病態も、分泌の多寡や発症時期の違いなどにより、極めて多様な症状を呈するとともに、多くの場合、インスリン抵抗性などの代謝異常を生じる。近年、インスリン抵抗性やそれに起因する糖尿病は極めて頻度の高い疾患となっており、その発症機序の解明や治療法の開発が急務となっている。本研究は、ヒトGH（hGH）遺伝子の導入により血中に高レベルおよび低レベルのhGHを分泌する2系統のトランスジェニックラットを用い、GH分泌の過剰および不足に起因するインスリン抵抗性をはじめとする代謝異常の発現機構の解明を試みたものである。

第1章においては、高レベルのGHを分泌する系統（高hGH系統）と低レベルのGHを分泌する系統（低hGH）系統、および各系統の同腹正常ラット（コントロール）における成長や代謝に関する表現型の推移を比較検討した。その結果、高hGH系統では4週齢で既に体重、体長ともにコントロールよりも有意に増加しており、週齢とともにその差は拡大した。血中hGH濃度には週齢による差は認められなかったが、血中IGF-I濃度は10週齢では4週齢の2倍以上に上昇し、17週齢では再び4週齢のレベル近くまで低下した。血中インスリン濃度も同様に10週齢で大きく上昇した後、17週齢で低下するというパターンを示したにもかかわらず、血中グルコース濃度には週齢による差は見られず、耐糖能もほとんど変化しなかった。血中インスリンレベルの上昇からGHの過剰分泌に起因するインスリン抵抗性が発現していることが示唆されるが、血糖値の上昇や耐糖能の悪化が見られないことから、インスリン抵抗性を十分に補償できるだけのインスリンの過剰分泌を維持できているものと考えられた。一方、低hGH系統においては、体重は4週齢、10週齢ではコントロールと差は認められなかったが、17週齢では有意に増加し、顕著な肥満を呈した。血中hGH濃度は、全ての週齢で20ng/ml以下の低いレベルで推移した。血中IGF-I濃度は全ての週齢でコントロールと差はなかった。血中のインスリン、およびグルコース濃度は、4週齢、10週齢ではコントロールよりも高く、耐糖能も10週齢、17週齢で若干の悪化が見られた。このように、低hGH系統はインスリン非依存型糖尿病と極めて類似した病態を発現していることが示され、本系統におけるインスリン抵抗性は過度の脂肪蓄積に起因するものと考えられた。

第2章においては、10週齢、および17週齢時の肝細胞と脂肪細胞のインスリン感受性をインビトロで検討した。その結果、まず高hGH系統では肝細胞におけるインスリン刺激によるグルコースの取り込みは、10週齢、17週齢ともにコントロールよりも有意に亢進していたが、脂肪細胞におけるグルコースの取り込みは、10週齢、17週齢ともにコントロールの1/2以下に低下していた。このように、脂肪細胞はインスリン抵抗性を発現しているものの、肝細胞ではインスリン感受性が亢進しており、この肝細胞

の糖処理能力の向上が高hGH系統における正常な血糖値の維持に大きな役割を果たしていることが示唆された。一方、低hGH系統においては、肝細胞におけるインスリン刺激によるグルコースの取り込みは、コントロールと比較して10週齢では低下し、17週齢では上昇していたが、その差はどちらも比較的小さかった。脂肪細胞におけるグルコースの取り込みは、10週齢、17週齢ともにコントロールよりも低下しており、低hGH系統においても脂肪細胞にインスリン抵抗性が発現していることが示唆された。本系統ではオーバーフローした糖を肝臓のインスリン感受性が低下して糖取り込み能が低下しているために処理できず、血糖値の上昇や耐糖能の悪化が生じることが示唆された。

以上、GH遺伝子導入ラットを用いた本研究により、GH分泌の異常によりインスリン抵抗性が発現するが、インスリンの過剰分泌と肝臓の糖処理能力の向上が起こり、膵臓と肝臓がそれぞれの機能を維持できる限り血糖値や耐糖能を正常に保つことができることが明らかとなり、糖恒常性の維持における肝臓の重要性が改めて示された。これらの成果は、GHの生物学的な意義に対する理解を深めるとともに、その分泌異常に起因するヒトや動物の病態の解明にも貢献するものと考えられ、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（獣医学）の学位論文として価値あるものとして認めた。