

[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 鈴木 亮

本研究は、ヒト糖尿病のモデル動物である IRS-2 欠損マウスを用いて、インスリン抵抗性が糖尿病発症に与える影響と、高脂肪食の糖尿病増悪における役割の解明を試みたもので、下記の結果を得ている。

1. アデノウイルスベクターを用いて IRS-2 蛋白を肝臓に発現させ、IRS-2 欠損マウスの肝臓におけるインスリン抵抗性のみを特異的に改善させた。感染 4~5 日後のインスリン負荷試験では、Adeno-IRS-2 を感染させた IRS-2 欠損マウスの血糖値は、野生型とほぼ同等に低下した。経口ブドウ糖負荷試験においても、Adeno-IRS-2 を感染させた IRS-2 欠損マウスは野生型とほぼ同等まで耐糖能が改善していた。
2. Adeno-IRS-2 を感染させた IRS-2 マウスの空腹時血漿インスリン値は野生型よりは高値で、インスリン抵抗性の改善は部分的であった。
3. PEPCK 及び G6Pase の Northern blot の結果、IRS-2 欠損マウスの肝臓に見られる摂食時の糖新生抑制障害は、Adeno-IRS-2 感染により改善しており、肝臓のインスリン情報伝達は下流に至るまで正常化していた。
4. IRS-2 欠損マウスの肝臓で見られる SREBP-1 の発現亢進は、Adeno-IRS-2 感染によって影響を受けなかった。
5. IRS-2 欠損マウスに対し高脂肪食負荷を 4 週間行い、随時血糖値 400mg/dl 以上と糖尿病の著明な増悪を示した。高脂肪食を負荷された IRS-2 欠損マウスは、経口ブドウ糖負荷試験でも著明な高血糖を示すが負荷後インスリン値は通常食の 1.5 倍程度にとどまり、高血糖を代償するだけのインスリンを分泌できないと考えられた。
6. 組織学的に高脂肪食負荷 IRS-2 欠損マウスの膵 β 細胞は脱顆粒所見を認め、単離膵島のグルコース応答性インスリン分泌は著しく低下していた。以上の結果から、膵 β 細胞に遺伝的欠陥を有するものに高脂肪食が負荷されると、インスリン分泌が高度に障害されると考えられた。

7. 脂肪組織を組織学的に検討した結果、高脂肪食負荷 IRS-2 欠損マウスの脂肪細胞は野生型より肥大し、高レプチン血症とレプチン抵抗性の増悪を認めた。

以上、本論文は IRS-2 欠損マウスの糖尿病発症において膵β細胞の障害だけではなく、肝臓でのインスリン抵抗性の存在が必要であること、また高脂肪食負荷時には早期より膵β細胞の高度障害をきたすことを明らかにした。IRS-2 という単一分子の欠損がもたらす糖尿病発症に関連する多彩な表現型のパスウェイを解明する上で重要な研究であり、学位の授与に値するものと考えられる。