

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 戸 辺 一 之

本研究は、2型糖尿病の発症において重要な役割を演じていると考えられているインスリン抵抗性の機序を明らかにするため、2型糖尿病のモデルマウスであるインスリン受容体基質（Insulin Receptor Substrate : IRS）-2欠損マウスの肝臓で、DNAチップを用いた包括的な遺伝子発現解析を行い、その結果から糖尿病発症の機序について考察を試みたものであり下記の結果を得ている。

1. 16週齢の糖尿病を発症している IRS-2欠損マウスの肝臓より抽出したRNAを用いてDNAチップ（Affymetrix Mu 11k）解析を行い、ステロール調節領域結合蛋白（Sterol Regulatory Element-binding Protein : SREBP）-1遺伝子及びその下流の脂肪酸合成に関与する遺伝子群（Spot 14遺伝子、ATPクエン酸リアーゼ遺伝子、脂肪酸合成酵素遺伝子）の発現の上昇を見出した。
2. DNAチップの結果をノーザンブロットングで確認するとともにRNaseプロテクションアッセイ法にて、上昇しているアイソフォームはSREBP-1a遺伝子でなくSREBP-1c遺伝子であることを明らかにした。さらに、IRS-2欠損マウスの肝臓での中性脂肪含量が野生型に比べ有意に上昇していること、すなわち脂肪肝を呈していることを示し、SREBP-1c遺伝子及びその下流の遺伝子群が上昇していることの生理的な意義を確認した。
3. 次に、IRS-2欠損マウスの肝臓で、SREBP-1c遺伝子の発現が上昇し脂肪肝を呈する機序について解析した。SREBP-1c遺伝子の発現上昇には、インスリンとブドウ糖が主要な調節因子として報告されてきた。しかしながら、インスリンシグナルが低下している IRS-2欠損マウスの肝臓でSREBP-1c遺伝子の発現が上昇していること、さらに糖尿病を発症していない6週齢の IRS-2欠損マウスでの上昇がみられたことから、インスリン作用や高血糖以外に、主要な調節因子があるのではないかと考えられた。
4. IRS-2欠損マウスのもう一つ重要な特徴は、肥満・高レプチン血症すなわちレプチン抵抗性の存在が示唆される点である。実際、野生型マウスで食餌摂取量や体重増加を抑制する量のレプチンを IRS-2欠損マウスに投与しても効果がみられないことから直接レプチン抵抗性の存在を証明した。さらに、IRS-2欠損マウスに食事摂取量や体重増加を抑制可能なより大量のレプチンを投与すると、

上昇していた肝臓での SREBP-1 遺伝子の発現が野生型と同レベルにまで低下し、視床下部でのレプチン抵抗性が肝臓での SREBP-1c 遺伝子の上昇・脂肪肝の形成に関与することが示唆された。

5. エネルギー過剰状態に伴うヒトのインスリン抵抗性・肥満・2型糖尿病では、高率に脂肪肝が合併する。本研究はインスリン抵抗性や脂肪肝の発症には、視床下部でのレプチン抵抗性が関与することを示した。従来、脂肪肝の形成には、インスリン抵抗性に伴う高インスリン血症に伴う肝臓でのインスリン作用過剰が、SREBP-1c 遺伝子の上昇による脂肪酸合成促進が原因と考えられてきた。本研究は、インスリンシグナルが低下している IRS-2 欠損マウスを2型糖尿病のモデルとして用い、インスリン作用というよりは、視床下部でのレプチン抵抗性が脂肪肝の形成やインスリン抵抗性の発症に強く関与していることを明らかにした。

本論文は、脂肪肝を合併したヒト2型糖尿病におけるインスリン抵抗性の病態を考える上で、肝臓・骨格筋・脂肪細胞でのインスリン作用だけでなく、視床下部でのレプチン抵抗性を考慮すべきことを示したという点で重要な貢献をなすものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。