

[別紙 1]

## 論文の内容の要旨

論文題目

Ethanol feeding induced insulin resistance with enhanced early insulin signal transmission

和訳

アルコール投与によるインスリン抵抗性は、初期のインスリンシグナル伝達系の亢進を伴う

指導教官

門脇孝教授

東京大学大学院医学系研究科

平成12年4月入学

医学博士課程

内科学専攻

氏名 本田美穂

生活習慣病の原因として、肥満・高脂肪食などのほかにアルコール摂取の過剰が挙げられている。アルコール摂取はインスリン抵抗性の誘因の一つとも考えられているが、疫学的には適量のアルコールはインスリン感受性を高めるとも言われており、アルコール摂取とインスリン抵抗性の関連については不明な点が多い。そこで我々は正常ラットにアルコールを慢性および急性に投与した場合、インスリン抵抗性とインスリンシグナル伝達系がどのように影響を受けるかを検討した。その結果インスリン抵抗性が惹起されるにも関わらず、インスリンレセプター、IRS-1,2 のリン酸化は亢進し、PI 3-kinase 活性が高まることを確認した。今回私は PI 3-kinase の下流基質である Akt のリン酸化亢進の結果を加えて報告する。

## 方法

正常の4週齢オスSDラットを以下の3群に分けて2週間飼育した。(1)アルコール慢性投与群：総カロリーの35%に当たるアルコールを含む液状食を14日間連続摂食させた群。(2)コントロール群：(1)のエタノールと同一のカロリーのマルトースデキストリンを含む液状食を(1)群と同量投与した pair-fed 群。(3)アルコール急性投与群：コントロール群に実験30分前に2.5g/kg体重のアルコールを経口投与した群。これらのラットのインスリン抵抗性を、高インスリン正常血糖クランプ法および単離ヒラメ筋の糖取り込み測定を用いて評価した。また、門脈よりインスリンを注入し、骨格筋・肝臓・脂肪組織でのPI 3-キナーゼ活性化の違いについても検討した。さらにPI 3-kinaseの下流基質であるAktのリン酸化状況を免疫ブロッティングで確認し3群の比較を行った。

## 結果

急性・慢性アルコール投与群の血圧・空腹時血糖・空腹時インスリン値はコントロール群と比較して有意差は認めなかった。アルコール慢性投与群はコントロール群に比べ体重がやや低値であり、肝機能障害は認めなかったが血中遊離脂肪酸濃度が約2倍に上昇していた。高インスリン正常血糖クランプの結果、慢性投与群ではグルコース注入速度がコントロール群の49%に低下、急性投与群においても30%と大きく低下していた。またアルコール投与ラットの肝糖放出率は急性投与で6.6倍、慢性投与で8.0倍と明らかに増加し、インスリンによる肝糖放出抑制作用が、急性投与でも慢性投与でも低下することが示された。また、単離ヒラメ筋におけるインスリン刺激後の糖取り込みは、正常群と比較し急性投与群で25%低下し、慢性投与群では軽度低下にとどまった。

筋肉・肝臓・脂肪組織におけるインスリン刺激後のPI 3-キナーゼ活性化は、急性・慢性アルコール投与群で正常群の1.5~4倍に亢進していた。そして今回筋肉・肝臓・脂肪組織におけるAktのリン酸化も亢進していることを確認した。

## 考察

急性・慢性投与に関わらず、大量のアルコール投与によって全身のインスリン抵抗性が惹起された。この際、筋肉での糖取り込みは比較的保たれ、肝糖放出率が著増したことから、肝臓でのインスリン抵抗性出現が主と考えられた。またアルコール投与ラットではインスリン抵抗性の存在にもかかわらず、PI 3-キナーゼ活性とAktのリン酸化が亢進しており、アルコール投与によるインスリンシグナル伝達系の障害部位はAktの下流に存在する可能性が示唆された。