

審査の結果の要旨

氏名 櫛山 暁史

インスリン抵抗性は2型糖尿病の主要な原因であり、世界的な問題である疾病、すなわち脳梗塞や心筋梗塞といった、大血管障害の発症の原因となる。そのためインスリン抵抗性、あるいは大血管障害の予防に関係する血中分泌タンパクが近年注目を集めている。本研究ではインスリン抵抗性を誘導するとされるレジスチンのアイソフォームのうち RELM $\beta$ に着目し、インスリン抵抗性との関連を RELM $\beta$ 過剰発現マウスの解析と、初代培養肝細胞への精製 RELM $\beta$ 投与により検討し、以下の結果を得ている。

1. RELM $\beta$ 過剰発現マウスでは、通常食下では同胞マウスと比較して RELM $\beta$ 過剰発現マウスの方が、体重増により空腹時血糖が上昇しやすい傾向を認めた。高脂肪食を負荷すると、体重や摂餌量には明らかな差を認めないが、高血糖、高インスリン血症、高脂血症をきたした。糖負荷試験、インスリン負荷試験、ピルビン酸負荷試験では、それぞれ RELM $\beta$ 過剰発現マウスで血糖高値となった。組織像では、脂肪肝と膵島肥大を認めた。したがって、RELM $\beta$ 過剰発現マウスでは糖脂質代謝異常を来たすことが判明した。
2. グルコースクランプ法では、GIR の低下を認めたが、GDR は不変であり、HGP の上昇を認めた。筋肉、脂肪への糖取り込み量は RELM $\beta$ 過剰発現マウスで変化がなかった。また、単離ヒラメ筋でのインスリン刺激による糖取り込みにも変化がなかった。これらのデータから、肝でのインスリン抵抗性の存在が証明された。
3. 肝臓、筋肉のいずれにおいても IRS タンパク量の減少を認め、インスリン刺激によるチロシンリン酸化の低下、PI3-kinase 活性の低下、さらに Akt/PKB

の活性低下を認めた。

4. 肝での脂質代謝の酵素の発現量（脂肪酸合成酵素、カルニチン・パルミトイル基転移酵素）に変化を認めた。
5. 初代培養肝細胞に RELM $\beta$ を投与すると、IRS 蛋白量はやはり減少し、インスリン刺激によるチロシンリン酸化も減少した。また、MAPK のリン酸化を認め、リン酸化の量は、RELM $\beta$ 投与量依存性を認めた。MAPK のリン酸化は、RELM $\beta$ 過剰発現マウスでも増加しており、IRS 蛋白量の調節への関与が示唆された。

以上、本論分は RELM $\beta$ とインスリン抵抗性の関連について詳細に解析しており、RELM $\beta$ による長期刺激により糖尿病、高脂血症をきたすことを明らかにし、そのメカニズムに関しても、肝でのインスリン抵抗性の存在を証明し、その発症メカニズムの一端として古典的 MAPK の関与を発見した。これらの結果は新規であり、今後インスリン抵抗性に関連する疾病の研究に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。