

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 長 克武

成長ホルモン (GH) は、動物個体の成長と代謝の調節に重要な役割を果たしている。GH の分泌不全は成長遅滞を引き起こすが、GH の過剰分泌はインスリン抵抗性を引き起こす。申請者らは、GH の代謝調節活性を *in vivo* レベルで研究するために、ヒト成長ホルモン (hGH) 遺伝子導入ラットの作出を進め、複数の系統の遺伝子導入ラットの作出に成功している。そのうちの一系統のトランスジェニックラット (以下 TG と略す) は、hGH の過剰分泌が認められ、高インスリン血症を示していたが、驚いたことに血糖値の異常は認められなかった。各臓器の糖取り込み能について検討したところ、野生型ラット (以下 WT と略す) と比較して、TG では筋肉と脂肪組織においてインスリン依存的な糖取り込み能が低下、これに対して、TG 肝臓においては基底状態での糖取り込み能が亢進、脂肪及びグリコーゲンの過剰蓄積による肝肥大が認められた。本研究は、この TG をモデルとしてインスリン抵抗性の新しい補償機構を明らかにしたもので、論文は、序章、本編が 3 章、そして総合討論よりなる。

まず、序章では、本研究の背景および意義を概説し、本研究の目的と本論文の構成について述べている。

第一章では、TG 肝臓におけるインスリン抵抗性補償作用の解析を行っている 10 週齢 TG は高インスリン血症、糖取り込みのインスリン応答性低下を示し、インスリン抵抗性の発生が確認された。しかし、耐糖能試験では両者に有意な差は認められず、ピルビン酸負荷試験により肝臓の糖新生が抑制されていることがわかった。そこで、WT、TG の初代培養肝細胞を用いて、インスリンシグナルを解析した。その結果、TG 肝細胞では、インスリン刺激に応答したインスリン受容体とインスリン受容体基質 (IRS) -1 のチロシンリン酸化の亢進は認められなかったが、IRS-2 のチロシンリン酸化は有意に増強していることを発見した。これを良く反映して IRS-2 に結合している PI 3-kinase 活性も有意に上昇していた。更に、インスリン処理した TG 肝細胞では、脂肪合成酵素群のインスリンに依存した mRNA 量の増加が増強され、糖新生酵素のインスリンに依存した mRNA 量の減少が更に強められていることが明らかとなった。他の結果も併せ、TG 肝臓では、インスリンシグナルの増強を介して、糖から脂質への合成が促進する一方で糖新生が抑制され、糖利用が増加、糖放出が抑制、その結果、筋肉と脂肪における糖取り込み能の低下を補償していると結論している。

第二章では、TG におけるインスリン抵抗性の発生とインスリン抵抗性補償作用の誘導の連関の解析を進めている。TG ラットは過食、肥満を呈することが明らかになっているので、離乳後より pair-feeding 試験を行い、過食・肥満がインスリン抵抗性の発生、補償作用の誘導に与える影響を検討した。他の結果も併せ、TG ラットにおけるインスリン抵抗性の発生と補償作用の誘導は、過食・肥満を介しておらず、hGH の長期間の暴露により起こるインスリン抵抗性が補償作用を誘起している可能性を示した。

第三章では、TG 肝臓におけるインスリンシグナルの増強機構と糖・脂質代謝酵素群の転写制御機構の解析を行っている。まず、TG 肝細胞では、IRS-2 は何らかタンパク質と相互作用し、インスリン受容体のより良い基質になっていることを示した。一方、インスリンは肝臓の PI 3-kinase の活性の上昇を介し、転写因子 SREBP-1c の発現量を遺伝子レベルで亢進させ、脂質合成酵素の発現を誘導することが明らかとなっている。この分子機構を検討した結果より、TG 肝細胞では、インスリンシグナルの増強により Liver X receptor (LXR) の内在性リガンドの産生が増加、同時に LXR のリガンドに対する応答性が亢進、これらが SREBP-1c の発現量の増加を促し、脂肪合成酵素群の発現誘導が増強されることを明らかにした。

総合討論では、他のグループの研究成果と本研究により得られた結果を比較検討し、「筋肉・脂肪でインスリン抵抗性が発生しているが、肝臓でインスリンシグナルが増強され、取り込んだ糖を脂質・グリコーゲンとして貯蔵、すなわち糖利用が増加、同時に糖新生が抑制され、糖放出が減少、その結果、肝臓の糖取り込みが増加し、他臓器で起こるインスリン抵抗性を補償する」という糖代謝の新しい恒常性維持機構の存在を明らかにすることができたと結論している。

本研究のような臓器間連携を介した血糖値を正常に維持する機構の解明は、インスリン抵抗性の新たな治療法の開発につながるもので、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（農学）の学位として価値あるものと認めた。