

(19)

氏名(生年月日)	ヨシノ ヒロユキ 吉 野 博 子
本 籍	
学位の種類	医学博士
学位授与の番号	乙第1097号
学位授与の日付	平成2年6月15日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	Goldthioglucose 肥満マウスのインスリン抵抗性と肝インスリン受容体に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 平田 幸正 (副査) 教授 出村 博, 滝沢 敬夫

論 文 内 容 の 要 旨

目的

肥満者では一般に高インスリン血症を示すが、それとともに高率にインスリン非依存型糖尿病を発症することが知られている。この肥満と糖尿病との関係を解明するために、肥満におけるインスリン抵抗性の機序を研究することは重要である。本研究では、ゴールドチオグルコース投与によって惹起した視床下部性肥満マウスの肝臓から精製したインスリン受容体を用いて、インスリンとの結合および結合後の受容体の反応を検討し、肥満におけるインスリン抵抗性の機序を明らかにすることを目的とした。

方法

1) 肥満マウスの作製：4週齢の雄ICRマウスの腹腔内に500mg/kgのゴールドチオグルコースを投与し、経時的に体重、血糖、IRIを測定し、さらに糖負荷およびインスリン負荷テストを行った。2) インスリン受容体の精製：マウスより摘出した肝臓をホモジネートし、1% TritonX-100で可容化した。この可溶化物質をさらにWGAアフィニティーカラムにかけインスリン受容体を精製し、実験に用いた。3) インスリン受容体結合：インスリン受容体に種々の濃度の非標識インスリンと¹²⁵I-インスリンを加え、結合した放射活性を測定した。4) インスリン受容体の自己リン酸化：肥満群と対照群の肝臓からインスリン受容体を精製し、それぞれ γ -³²P-ATPを加え受容体の自己リン酸化の比較を行った。5) インスリン受容体のチロシンキナーゼ活性：精製インスリン受容体に細胞外基質の一つである

ヒストンH2Bを加えてリン酸化アッセイを行った。

結果

1) 対照群に比し肥満群では空腹時の血清に差はないが、明らかな高インスリン血症を示した。糖負荷後、肥満群では対照群より血糖の上昇を示した。2) 肥満群ではインスリン投与による血糖降下が障害されており、インスリン抵抗性を認めた。3) インスリン受容体結合について両群間に有意な差は認められなかった。4) インスリン受容体の自己リン酸化能について肥満群では対照群の約50%に低下していた。また、同様にインスリン受容体のチロシンキナーゼ活性についても肥満群では対照群の約60%に低下していた。

考察と結論

ゴールドチオグルコース投与による視床下部性肥満マウスでは著しいインスリン抵抗性を示すことが認められた。肝臓インスリン受容体では、受容体数やインスリンとの親和性に関して肥満マウスと対照マウスとの間で差を認めなかった。しかし、インスリン受容体結合以降のステップである受容体 β -サブユニットの自己リン酸化およびチロシンキナーゼ活性は、対照マウスに比し肥満マウスでは著しく阻害されていることが判明した。これらの異常は肥満マウスにおけるインスリン抵抗性の原因の一つになると思われた。

論文審査の要旨

肥満におけるインスリン抵抗性の機序を検討することは肥満と糖尿病との関係を解明するために重要である。

本論文は、視床下部性肥満マウスの肝臓から精製したインスリン受容体を用いてインスリン結合および結合後の受容体の反応を検討したものであり、その結果、受容体 β -サブユニットの自己リン酸化およびチロシンキナーゼ活性は肥満マウスで著しく阻害されていることが判明した。本論文は、肥満によるインスリン抵抗性の原因解明に役立つものであり、学術上、価値あるものと認める。

主論文公表誌

Goldthioglucoase 肥満マウスインスリン抵抗性と肝
インスリン受容体に関する研究
東京女子医科大学雑誌 第60巻 第4号
331-341頁（平成2年4月25日発行）

副論文公表誌

- 1) Evidence that receptor aggregation may play a role in transmembrane signaling through the insulin-like growth factor-1 receptor
Mol Endocrinol 2 (9) : 831-837, 1988
- 2) 肥満マウス肝におけるインスリン受容体結合と受容体リン酸化に関する検討
第8回肥満学会記録 : 79-80, 1988
- 3) マウス肝におけるインスリン結合, インスリン受容体リン酸化に対するIAPの影響
医学のあゆみ 143 (3) : 173-174, 1987
- 4) One Japanese MODY family with severe and progressive microangiopathies
Diabetes Res Clin Pract 4 : 237-240, 1988
- 5) 原発性免疫不全症と肺, 気道感染
臨床成人病 12 (2) : 109-116, 1982