

Title	単離ラット脂肪細胞における実験的高インスリン血症のインスリン結合とブドウ糖転送に対する影響
Author(s)	小林, 正
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/32526
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【24】

氏名・(本籍)	小 林 正
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 4739 号
学位授与の日付	昭和54年10月27日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	単離ラット脂肪細胞における実験的高インスリン血症の インスリン結合とブドウ糖転送に対する影響
論文審査委員	(主査) 教授 阿部 裕 (副査) 教授 垂井清一郎 教授 田中 武彦

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

高インスリン血症は肥満や軽症糖尿病などのインスリン抵抗性をもつ状態では特徴的にみられるもので、高インスリン血症そのものが、標的細胞のインスリンレセプター数を減少させる事によりインスリン抵抗が惹起されると仮定されてきた。この様なインスリンレセプター減少は、肥満ラットや肥満患者に於て報告されてきた。この仮定を直接的に証明するため、ラットにインスリンを注射して高インスリン血症の状態にし、遊離脂肪細胞におけるインスリンレセプターと糖転送への影響をみた。更にインスリン作用はそのレセプターの10%内外の結合で最大に達するので、もしそのレセプターの数が高インスリン血症の影響で減少した時当然インスリンに対する Sensitivity (感受性)は低下すると考えられるが、これを糖転送との関連により証明した。またこのインスリンレセプターの減少はこのインスリン投与を中止した時、容易に改善される事も証明した。この様に in vivo において血中インスリン濃度がそのレセプターの制御をいかに支配し、またインスリン作用の最も早期に表われる糖転送亢進とこのインスリンレセプターとの関連を明らかにする事がこの論文の目的である。

〔方法ならびに成績〕

雄 Sprague Dawley ラットを二組に分け一組をNPHインスリンを12時間毎に1日量0.5単位から漸増し2週間で最後1日量6単位となる様に皮下注射により与えた。もう一組はNPH希釈液を皮下注射した。低血糖を防止するため角砂糖と5%ブドウ糖液を自由に与えた。この様なラットから15日目に Rodbell の方法にて遊離脂肪細胞を作成し、¹²⁵I 標識されたインスリンと非標識インスリンと24℃で90分間、孵置後脂肪細胞を分離して測定した。糖転送は予めインスリンと孵置後、2-Deoxy [1-¹⁴C]

glucoseあるいは、 $[^{14}\text{C}]3\text{-O-methyl glucose}$ のとりこみを測定した。

インスリン注射群では有意に高値の血中インスリン濃度($29\pm 3\mu\text{U/ml}$ v.s. 65 ± 5)を示し、その脂肪細胞におけるインスリンの結合は低く Scatchard analysisで、インスリン・レセプターの数の減少を認めたが、affinityは変化がなかった。

糖転送に於ては低濃度インスリンで高インスリン血症群では低かったが高濃度では差がなかったかあるいは少し上昇していた。即ちインスリンレセプター減少の影響が糖転送においてインスリン-糖転送 Dose response curveの右方への移行として表われた。この様なレセプターと糖転送に対する影響がインスリン投与群におけるやや低い血糖による可能性も考えられるので、この群にブドウ糖を12時間毎に皮下注射し、血糖をやや高めにした群に於て同様な実験を行ったが血糖の変化による影響は認められなかった。

結合されたインスリンと糖転送との関係を検討してみたが、面積あたりに結合したインスリンとインスリン作用との間にはコントロール群、インスリン注射群との間には差がなかった。即ちインスリン注射群ではインスリンレセプター結合体と糖転送系との関係は正常であった。

この様に減少したインスリン受容体がどの様に回復するかをインスリン注射を中止して経時的に血中インスリン、ブドウ糖のレベルを見、またインスリン結合の状態を検討した。血中インスリンは急激に低下し一時高血糖を呈して48時間後には正常化した。インスリン結合は血中インスリンの下降に伴い上昇し、インスリンレベルが正常以下になる12~24時間ではむしろコントロールに比べ過代償的に上昇し、72時間後にはインスリンレベルが正常化すると共にインスリン結合も正常になった。この様な変動はインスリン受容体の数の変動によるものであることが Scatchard analysisにて明らかであった。

[総括]

2週間のインスリン注射によって得た高インスリン血症を有するラット脂肪細胞のインスリン受容体数は減少しその結果生じるインスリン-糖転送dose response曲線の右への移行がみられた。しかしながら結合したインスリンと糖転送の関係を細胞膜面積あたりに変換するとコントロール群と等しく、インスリン-受容体結合体-糖転送の間の関連は正常である事を示唆した。またこれらのインスリン注射による変化はすべてインスリン注射を中止する事により回復した。

論文の審査結果の要旨

本論文は実験的高インスリン血症のラットをモデルとして、高インスリン血症による受容体の減少とその結果惹起するインスリンに対する感受性の低下を明らかにした。受容体に対するインスリンの影響を本論文は初めて in vivoにて直接的に証明し、インスリン感受性低下のメカニズムを明らかにした点は特筆に値する。