The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	INSULIN-STIMULATING PROTEIN FROM HUMAN PLASMA : CHEMICAL CHARACTERISTICS AND BIOLOGICAL ACTIVITY
Author(s)	Aragaki, Naokatu
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/35800
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【14】

氏名・(本籍)	新垣尚捷（あらがき なおかつ）
学位の種類	理学博士
学位記番号	第 7925 号
学位授与の日付	昭和 62 年 12 月 14 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	**ヒト血液中のインスリン作用促進蛋白質：化学的特性と生物活性**
論文審査委員	(主査) 教授 堀尾 武一 (副査) 教授 中川 八郎　教授 御子柴克彦

論文内容の要旨

インスリン作用の発現は標的組織の感受性あるいは応答性の変化によって大きく影響を受けることがよく知られている。しかしながら，このような感受性あるいは応答性の変化がどのような機構によって調節されているかについては不明な点が多い。私達は，これまで，インスリンに対する標的組織の感受性や応答性を制御する独立した因子の存在を想定し，このような因子の検索を行ってきた。その結果，インスリン標的組織に対し，単独ではほとんどインスリン様作用を示さないが，インスリンと共存させることにより，その効果を増強するペプチド（insulin－stimulating peptide；ＩＳＰ）をウシ血清アルブミンのトリプシン分解物中より単離することができた。一方，ヒト及びラットに糖を大量に投与すると脂肪細胞のインスリン感受性が急速に高まることから，インスリンに対する感受性の増加を仲介する機構もしくは因子の存在が示唆されている。最近，私達は，ヒト血液中にin vitroで脂肪組織に対するインスリン作用を促進する物質が存在することを見出し，その単離・精製に成功した。本研究では，ヒト血液から精製したインスリン作用促進蛋白質（Ｈ－ＩＳＰ）の構造と生物活性について検討した。

Ｈ－ＩＳＰはヒト血液中よりエタノール処理，クロロホルム処理，Sephadex Ｇ－100カラムクロマトグラフィー，２種類の逆相カラムを用いたＨＰＬＣにより精製した。Ｈ－ＩＳＰは，ほぼ同じ分子量を持つ２本のポリペプチドがＳ－Ｓ結合により連結された分子量約17,000の蛋白質である。等電点は4.91であり，糖及びトリプトファン，ヒスチジン，アルギニンを含まなかった。これらの結果と，Fast atom bombardment質量分析法を用いたアミノ酸配列の解析より、Ｈ－ＩＳＰはヒト血液中に存在するHigh－density lipoproteinの主要構成アポ蛋白質であるアポリポ蛋白質Ａ－Ⅱと同一であることが示唆された。Ｈ－ＩＳＰは，単独ではほとんどインスリン様作用を示さないが，脂肪細胞におけるグルコースの

代謝及び取り込みに対するインスリンの効果を促進した。H－ＩＳＰは，脂肪細胞へのインスリンの結合および脂肪細胞によるインスリンの分解には影響を与えなかった。この結果は，H－ＩＳＰの作用部位がインスリン受容体以後のレベルにあることを示唆している。さらに，H－ＩＳＰは，単独で，脂肪細胞のミトコンドリアに存在するピルビン酸脱水素酵素を活性化するインスリンメディエーターとしての活性をもつことが明らかになった。また，インスリン受容体のチロシン特異的プロテインキナーゼ活性に対する影響を調べた結果，H－ＩＳＰはインスリンレセプターキナーゼ活性を強く阻害することが明らかになった。

以上の結果からH－ＩＳＰの作用機構の解明が，ホルモンの感受性，応答性の調節機構のみならず，インスリン抵抗性糖尿病治療薬に役立つ可能性が考えられる。

論文の審査結果の要旨

インスリンは，種々の組織細胞での糖代謝の調節のために重要な役割を果たすばかりでなく，脂肪代謝，蛋白質合成，細胞増殖などの細胞機能に対しても影響を与えることが知られている。このようなインスリンの多様な作用は，標的細胞の種類によっても大きく異なるが，その詳細な作用メカニズムについては不明な点が多い。

新垣尚捷君は，本研究において，ヒト血液中に，ラットの脂肪細胞に対するインスリンの作用を促進する物質が存在することを発見し，その精製と化学構造の決定を行った。その結果，このインスリン作用促進物質（H－ＩＳＰ）は，アポリポ蛋白質Ａ－Ⅱであることが解明された。H－ＩＳＰは，インスリンの共存下で，脂肪細胞へのグルコースの取り込みと，その代謝を促進するけれども，それ単独では，このような作用をしめさないことを見出した。さらに，H－ＩＳＰは，脂肪細胞の膜表面に存在するインスリン受容体のチロシンキナーゼ活性を阻害すること，ミトコンドリヤのピルビン酸デヒドロゲナーゼを活性化すること，などを明らかにした。これらの結果は，インスリンの作用メカニズムの解明に対して重要な手がかりを与えるものであり，また，インスリン抵抗性の糖尿病の原因解明にも役立つ可能性を示唆する。

上記の理由に基づき，新垣尚捷君の研究業績は，理学博士の学位論文として十分に価値あるものと認める。