

Title	腹内側視床下部破壊ラットの肝におけるフルクトース2, 6ビスリン酸濃度とフルクトース6リン酸2キナーゼ活性の増加
Author(s)	山田, 祐也
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/36702">http://hdl.handle.net/11094/36702</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

氏名・(本籍)	やま　　だ　　ゆ　　や 山　　田　　祐　　也
学位の種類	医　　学　　博　　士
学位記番号	第　　8　4　5　5　号
学位授与の日付	平成元年2月9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	腹内側視床下部破壊ラットの肝におけるフルクトース2, 6ビスリン酸濃度とフルクトース6リン酸2キナーゼ活性の増加
論文審査委員	(主査) 教授 垂井清一郎 (副査) 教授 中川 八郎　　教授 田川 邦夫

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目 的〕

フルクトース2, 6ビスリン酸 ( $F-2, 6-P_2$ ) は解糖系律速酵素ホスホフルクトキナーゼ (PFK) の最も強力なアロステリックアクチベーターであり, 肝では本物質の増減を介して細胞内PFK活性が精緻に調節されていることが明らかにされてきた。

一方, 腹内側視床下部 (VMH) 破壊ラットは, 著明な高インスリン血症, 過食, 肥満をとめない, 肝では脂肪合成が亢進する。この脂肪合成に連なる肝解糖系も変動することが予想されるが, PFKの細胞内活性変動については明らかにされていない。そこでこの点を解明する目的で, VMH破壊ラットにおける肝の $F-2, 6-P_2$ 濃度およびその合成酵素であるフルクトース6リン酸2キナーゼ ( $F6P, 2\text{-kinase}$ ) 活性を心筋・骨格筋と比較して検討した。

#### 〔方 法〕

SD系雌性ラットを用い, VMH破壊群 ( $n=4\sim5$ ) と対照群 ( $n=4\sim6$ ) に分けて検討した。VMH破壊ラットは両側腹内側視床下部を電気破壊して作製した。処理後10~12週で両群をさらに自由摂食群と20時間絶食群に分けて比較した。ペントバルビタール麻酔下に開腹し, 下大静脈より採血後, 迅速に肝・心・骨格筋 (腓腹筋) を凍結採取した。

$F-2, 6-P_2$ 濃度は, ジャガイモから精製したPPi : F6P phosphotransferase に対する活性化作用を利用して求めた。 $F6P, 2\text{-kinase}$ の総活性は5mM ATP, 5mM F6P存在下に30°C, 20分間に産生される $F-2, 6-P_2$ 量から求めた。グルコース, グリコーゲン, 解糖中間体濃度は酵素法で, インスリン, 膵グルカゴン濃度はRIA法で測定した。

### 〔成績〕

- (1) VMH破壊群では対照群に比較して、著明な高インスリン血症（自由摂食時； $11.4 \pm 2.2$  vs  $1.8 \pm 0.4$  ng/ml, mean  $\pm$  S E；20時間絶食時； $8.8 \pm 0.9$  vs  $0.6 \pm 0.3$ ）を呈し、体重は対照群の約2倍に増加した（ $550 \pm 22$  vs  $271 \pm 9$  g）。血漿グルカゴン濃度には両群間に差を認めなかった。
- (2) 肝F-2, 6-P<sub>2</sub>濃度は、自由摂食時 $15.1 \pm 2.2$  vs  $7.7 \pm 0.7$  ng/g, 20時間絶食時 $5.3 \pm 1.1$  vs  $1.6 \pm 0.4$ と摂食状態によらず対照群に比べて常に増加していた。
- (3) VMH破壊群の心筋・骨格筋では自由摂食時、20時間絶食時ともにF-2, 6-P<sub>2</sub>濃度は増加しなかった。
- (4) 肝F6P, 2-kinase活性は対照群では絶食により低下したのに対し、VMH破壊群では絶食後も高値を保った。また肝グリコーゲン濃度およびF6P, 2-kinaseの基質であるF6Pの濃度もVMH破壊群では増加していた。
- (5) 肝PFK総活性は両群間に有意差がなかった。
- (6) VMH破壊群では肝F-2, 6-P<sub>2</sub>濃度、F6P, 2-kinase活性、F6P濃度は絶食時でも対照群の自由摂食時に匹敵する値を維持していた。

### 〔総括〕

VMH破壊ラットの肝では、摂食時のみならず絶食時にもF-2, 6-P<sub>2</sub>濃度が増加しており、つねに細胞内PFK活性の亢進していることが強く示唆された。またF-2, 6-P<sub>2</sub>濃度の増加にはF6P, 2-kinase活性の増加とF6P濃度の増加が関与している。F-2, 6-P<sub>2</sub>濃度の増加は、心筋・骨格筋では認められなかった。

## 論文の審査結果の要旨

フルクトース2, 6ビスリン酸（F-2, 6-P<sub>2</sub>）は解糖系律速酵素ホスホフルクトキナーゼの強力なアクチベーターである。本研究は、高インスリン血症をきたし肝脂肪合成の亢進する後天性の肥満モデル動物である Ventromedial hypothalamus (VMH) 破壊ラットを用い、その肝において、F-2, 6-P<sub>2</sub>の合成酵素（フルクトース6リン酸2キナーゼ）が絶食時においても高い活性を保っており、肝F-2, 6-P<sub>2</sub>濃度は絶食時、摂食時のいずれにおいても著しく増加していることを明らかにした。すなわち、VMH破壊ラットでは肝細胞内の解糖のfluxは常に亢進していることが示唆される。この成績は、VMH破壊ラットの肝解糖代謝の特性を明らかにしただけでなく、肝の解糖活性の増加と脂肪合成亢進の密接な関連性を示した点で重要であり、学位に値すると判断される。