

Title	インスリン非依存性糖尿病の肝インスリン耐性に関する研究
Author(s)	杉山, 泰雄
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36749
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【4】

氏名・(本籍)	すぎ 杉	やま 山	やす 泰	お 雄
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	8830	号	
学位授与の日付	平成元年8月29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	インスリン非依存性糖尿病の肝インスリン耐性に関する研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授	岩田平太郎		
	(副査)			
	教授	近藤	雅臣	教授
		三村	務	教授
			三浦	喜温

論文内容の要旨

糖尿病はインスリン依存性 (IDDM) とインスリン非依存性 (NIDDM) とに大別される。IDDMにおいては膵B細胞の壊死によるインスリンの絶対的欠乏がその成因である。糖尿病の大部分を占めるNIDDMは、さらに肥満型と非肥満型に分類され、膵B細胞、肝臓、筋肉などの組織における障害がその成因と考えられている。肥満型NIDDMにおいては、これまで筋肉や脂肪組織における糖代謝のインスリン感受性低下、すなわちインスリン耐性が高血糖の成因として重要視されてきた。また、非肥満型NIDDMにおいては、インスリンの分泌異常が高血糖の成因と考えられてきた。しかしながら、最近、肝臓におけるインスリン耐性が高血糖の成因として注目されている。本研究では、肝臓におけるインスリン感受性と高血糖発症との関係をNIDDMのモデル動物を用いて検討した。

Wistar fatty (以下 fatty) ラットは、肥満、高血糖、高インスリン血症、高トリグリセリド血症および筋肉や脂肪組織におけるインスリン耐性を呈する遺伝性肥満型NIDDMのモデル動物である。³H-グルコースを用いた糖代謝速度測定法と血糖を正常範囲に保つための euglycemic clamp 法とを組合せた方法をラットに適用し、糖産生および糖利用速度のインスリン感受性を算定した。その結果、対照の正常ラットに比べて fatty ラットにおいては筋肉や脂肪組織などの糖利用および肝の糖産生の両者のインスリン感受性が低下していることが明らかとなった。すなわち、fatty ラットにおいてはインスリン耐性に基づく肝の糖産生増加と筋肉や脂肪組織などの糖利用低下の両者が高血糖の成因となっていることを in vivo で証明した。

次に、肝におけるインスリン耐性の生化学的基礎を酵素調節の面から検討した。インスリンはグルコキナーゼ (GK) などの解糖系酵素や脂肪合成系酵素を誘導し、グルコース-6-ホスファターゼ

(G6Pase)などの糖新生系酵素を抑制することが知られている。高血糖発症後の fatty ラットにおいては高インスリン血症に応じてGKを除く解糖系および脂肪合成系酵素は増加していた。これに反してGKは増加せず、また、糖新生系のG6Paseは逆に増加していた。両酵素の異常がインスリン感受性の低下に因るものかどうかを明らかにする目的で、ラットを絶食-再給餌して血中インスリンレベルを低下-上昇させてこれらの肝酵素の量の変化を観察した。対照ラットでは血中インスリンの変化に対応したGKおよびG6Pase量の変動を認めたが、fattyラットでは絶食-再給餌により血中インスリンは顕著に変化したものの、それに対応した酵素量の変化を認めなかった。したがって、fattyラット肝における糖代謝系酵素の異常はインスリン耐性に基づくことが明らかになった。

GKは解糖の初段階、またG6Paseは糖新生の最終段階に関与している。それらの量は肝における糖の正味の流れを決定するうえで重要であり、G6Pase/GK比は肝糖産生の指標と考えられる。この比は、高血糖発症前のfattyラットでは対照ラットに比べて低値を示したが、高血糖の発症と平行して上昇した。これら両酵素の制御異常と高血糖発症との密接な関係は次の実験でも確認された。すなわち、雌性fattyラットは通常食で飼育する限り高血糖を発症しなかった。蔗糖水を摂取させると血中インスリン値はさらに上昇したにもかかわらず肝のGKは減少し、またG6Paseは増加してG6Pase/GK比が上昇し高血糖を発症した。雄性fattyラットの成績を考え併せると、fattyラットの高血糖発症にはインスリンによる肝酵素制御の異常が密接に関連しているものと考えられる。

一方、インスリンは、糖代謝調節因子であるフルクトース-2,6-ビスリン酸(以下F2,6P₂)を増加させて肝における糖産生を抑制する。Fattyラット肝のF2,6P₂含量は高インスリン血症に応じて著明に増加していたことから、このラットにおける肝の糖産生増加はF2,6P₂含量変化では説明出来なかった。

Fattyラットにおける高血糖発症へのインスリン耐性の寄与を明らかにする目的で、インスリン感受性増強物質であるAD-4833をfattyラットに投与して、肝のインスリン耐性を軽減した時に高血糖が改善されるかどうかを検討した。先に述べた方法を用いて糖代謝のインスリン感受性を算定したところ、AD-4833の投与によりfattyラットにおける糖利用および糖産生のいずれのインスリン耐性も軽減され、高血糖も改善された。以上の成績から、fattyラットにおいては、肝におけるインスリン耐性が高血糖の成因であることが確認された。

Goto-Kakizaki(以下GK)ラットは糖処理能の低下を特徴とする自然発症糖尿病ラットで、非肥満型NIDDMのモデル動物である。GKラットの肝におけるインスリン感受性について検討した。肥満型のfattyラットと異なり、GKラットでは筋肉や脂肪組織の糖利用におけるインスリン感受性に異常は認められなかったが、肝の糖産生におけるインスリン感受性に低下が認められ、このことが高血糖の成因となっていることが明らかになった。また、このラットの肝においては、インスリンによる糖代謝系酵素の制御に異常は認められなかったが、糖代謝の調節因子であるF2,6P₂含量の低下が認められ、そのことがインスリン耐性あるいは糖代謝の異常に関与していると推察された。このように、非肥満型NIDDMのモデルラットにおいても肝のインスリン耐性が高血糖の成因として重要であることが明らかとなった。

以上の成績から、肥満型および非肥満型NIDDMのいずれのモデル動物においても、肝の糖代謝にインスリン耐性が存在し高血糖の成因となっていることが明らかになった。また、2つのNIDDMのモデル動物における肝のインスリン耐性は異なった機序でおこることが示唆され、ヒトの糖尿病においても肝インスリン耐性の成因が必ずしも一様でない可能性が推察された。

論文の審査結果の要旨

本論文は、インスリン非依存性糖尿病モデル動物におけるインスリン耐性の発症機序の一部を明らかにしたもので、薬学博士の称号を授与するのに値するものである。