

Title	慢性腎不全時におけるインスリン抵抗性のメカニズム解析：赤血球インスリン結合能の検討
Author(s)	李, 俊潤
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36852">https://hdl.handle.net/11094/36852</a>
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#">ご参照</a> ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏名・(本籍)	李 俊 潤
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 8930 号
学位授与の日付	平成2年1月11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	慢性腎不全時におけるインスリン抵抗性のメカニズム解析 — 赤血球インスリン結合能の検討 —
論文審査委員	(主査) 教授 鎌田 武信 (副査) 教授 垂井清一郎 教授 田中 武彦

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### (目 的)

慢性腎不全状態では、末梢組織でのインスリン抵抗性による耐糖能障害が認められるが、その機序として、インスリン受容体レベルでの障害か、受容体以後のレベルでの障害か、未解明である。本研究では、長期にわたり血液維持透析を受けている慢性腎不全患者を対象に、そのインスリン抵抗性を赤血球インスリン結合能の面より追求し、さらに、インスリン結合に及ぼす、尿毒症物質の一つとされているメチルグアニジンの影響ともあわせ検討せんとした。

#### (対 象)

血液維持透析患者14例〔糖尿病性7例；平均年齢 $59 \pm 5$ 才，血清Cr値 $7.4 \pm 0.9 \text{ mg/dl}$ ，BUN値 $65 \pm 6 \text{ mg/dl}$  (DN群)，非糖尿病性7例；平均年齢 $62 \pm 6$ 才，血清Cr値 $9.5 \pm 0.9 \text{ mg/dl}$ ，BUN値 $61 \pm 6 \text{ mg/dl}$  (ND群)]，および健常人14例を対象とした。

#### (方 法)

##### 1) 透析前後の赤血球インスリン特異的結合能の検討：

透析開始時および透析終了時にヘパリン採血後，赤血球を分離し，生理的食塩水，Ficoll-Hypaque液，Buffer Gにて赤血球浮遊液を調製した。赤血球浮遊液， $^{125}\text{I}$ -インスリン，非標識インスリンを混合 $15^\circ\text{C}$ ，3.5時間孵置後，結合型の放射活性を測定，赤血球インスリン特異的結合率(SB)を算出した。Scatchard解析によりインスリン受容体数( $R_0$ )，親和定数( $K_e$ )を求めた。

##### 2) 透析患者血清による，健常者赤血球インスリン特異的結合へ及ぼす影響の検討：

健常者赤血球浮遊液，透析前尿毒症患者血清，Buffer Gを混合調製し， $4^\circ\text{C}$ 12時間孵置，更にBu-

ffer G にて洗浄，同 Buffer にて 4℃12時間孵置後 SB を tracer 濃度で測定した。また，交差孵置もあわせて行い可逆性の有無を検討した。

### 3) メチルグアニジン (MG) の健常者赤血球インスリン特異的結合に対する検討：

MG 添加健常者赤血球浮遊液 (MG 最終濃度：10ng/ml, 50ng/ml, 100ng/ml) 15℃, 3.5時間孵置後の，SB を測定した。健常者赤血球浮遊液を MG 溶解 Buffer G (MG 最終濃度：100ng/ml) 中に，4℃, 12および24時間孵置後の SB を測定し，MG の赤血球インスリン結合能に対する効果と，12時間交差孵置を行い可逆性を検討した。

(結 果)

#### 1) 透析前後での赤血球インスリン結合能の検討：

DN 群，ND 群共に透析前は tracer 濃度での SB は DN 群  $3.4 \pm 0.5\%$ ，ND 群  $4.2 \pm 0.8\%$  と，健常対照  $7.9 \pm 0.4\%$  に比し有意 ( $p < 0.05$ ) に低値であったが，DN 群と ND 群との間には結合率に有意差はなかった。透析後，SB は ND 群  $5.5 \pm 0.7\%$  ( $0.05 < p$ )，DN 群  $5.8 \pm 0.8\%$  ( $p < 0.05$ ) と，それぞれ上昇した。 $R_0$  (sites/cell) は，透析前 ND 群  $65 \pm 4$ ，DN 群  $60 \pm 2$  と健常対照  $83 \pm 4$  に比し両群共に  $R_0$  は有意 ( $p < 0.05$ ) に減少していたが，両群間に有意差は認めなかった。透析後  $R_0$  は，ND 群  $67 \pm 2$ ，DN 群  $63 \pm 3$  と有意な変動は認めなかった。 $K_e$  ( $10^8 M^{-1}$ ) は透析前，ND 群  $2.2 \pm 0.2$ ，DN 群  $1.8 \pm 0.4$  で，健常対照群  $2.9 \pm 0.5$  に比較して DN 群において有意な低下 ( $p < 0.05$ ) を認めたが，ND 群と DN 群との間には有意差はなかった。透析後は，ND 群  $2.7 \pm 0.2$ ，DN 群  $3.2 \pm 0.1$  と  $K_e$  の上昇を認め，DN 群では有意 ( $p < 0.05$ ) の変化であった。DN 群，ND 群の  $K_e$  は健常対照群と有意差がなかった。

#### 2) 透析患者血清による，健常者赤血球インスリン特異的結合へ及ぼす影響の検討：

透析前血清添加健常者赤血球結合率は Buffer G 液中 4℃, 24時間孵置時の結合率を 100% とした場合，4℃, 12時間透析前血清孵置時， $69 \pm 2\%$ ，更に 4℃, 24時間孵置時， $65 \pm 5\%$  と有意 ( $p < 0.05$ ) な低下を認めた。血清 12時間孵置後，Buffer G 液 12時間孵置の場合は  $78 \pm 3\%$  と結合率が有意 ( $p < 0.05$ ) に回復したが，コントロールと比較した場合には有意 ( $p < 0.05$ ) に低下していた。

#### 3) メチルグアニジン (MG) によるインスリン結合率への影響の検討：

SB は健常対照群  $7.9 \pm 0.4\%$  に比し MG 濃度：10ng/ml ;  $6.9 \pm 0.6\%$ ，50ng/ml ;  $6.2 \pm 0.5\%$ ，100ng/ml ;  $5.4 \pm 0.4\%$  と濃度依存性に低下， $R_0$  はそれぞれ  $90 \pm 3$ ， $73 \pm 5$ ， $68 \pm 7$  と低下した。 $K_e$  も，健常対照の  $2.9 \pm 0.5$  に比しそれぞれ  $2.4 \pm 0.1$ ， $2.5 \pm 0.3$ ， $1.8 \pm 0.4$  と低下した。MG 100ng/ml 時，インスリン受容体の SB， $R_0$ ， $K_e$  とも有意 ( $p < 0.05$ ) な低下を認めた。Buffer G 液中，4℃, 24時間孵置時の結合率を 100% とした場合，MG 12時間孵置後， $81 \pm 6\%$ ，24時間孵置  $72 \pm 2\%$  とそれぞれ有意 ( $p < 0.05$ ) な低下を認めた。MG 12時間孵置後，Buffer G 液 12時間孵置時  $83 \pm 8\%$  と結合率の回復傾向をみとめた。

(総 括)

腎不全時の，インスリン抵抗性の原因をインスリン受容体の面から追求，腎不全患者血中にインスリン受容体結合の低下をもたらす物質の存在を認めた。その阻害物質として腎不全時に上昇するメチルグ

アニジンの関与の可能性が示唆された。

### 論文の審査結果の要旨

慢性腎不全状態では、インスリン抵抗性による耐糖能障害が認められるが、その機序として、インスリン受容体レベルでの障害か、受容体以後のレベルでの障害か、未解明である。本研究では、長期にわたり血液維持透析を受けている慢性腎不全患者を対象に、そのインスリン抵抗性を赤血球インスリン結合能の面より検討し、1) 尿毒症患者血清中にインスリン受容体とインスリンとの結合を阻害する因子が存在することを確認し、インスリン抵抗性の機序がインスリン受容体結合レベルにあること、2) 血液透析により除去されるメチルゲアニジンがインスリン受容体の結合能に影響を与える因子のひとつであることを明らかにしたものであり、学位論文としての意義がある。