



Title	Brain-Derived Neurotrophic Factor Ameliorates Hepatic Insulin Resistance in Zucker Fatty Rats
Author(s)	黒田, 暁生
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43831
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	くろ だ あき お生 黒 田 暁 生
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 7 5 9 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 15 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科情報伝達医学専攻
学 位 論 文 名	Brain-Derived Neurotrophic Factor Ameliorates Hepatic Insulin Resistance in Zucker Fatty Rats (Brain-Derived Neurotrophic Factor は Zucker Fatty Rats の肝インスリン抵抗性を改善する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 堀 正二 (副査) 教 授 松澤 佑次 教 授 荻原 俊男

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

血糖の恒常性維持において中枢神経系および自律神経系は重要な役割を担うことが報告されている。近年、神経栄養因子の一つ Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) は、肥満糖尿病モデル C57BL/Ksj db/db マウスにおいて高血糖、高インスリン血症を改善することが報告された (Biochem Biophys Res Commun 238, 633-637, 1997)。さらに、BDNF を脳室内に微量投与時も同等の効果を示すことから、中枢神経系に高発現している BDNF 受容体の TrkB を介する BDNF の糖代謝調節機構が考えられている (Diabetes 49, 436-444, 2000)。しかし BDNF によるインスリン抵抗性改善作用の効果発現臓器は明らかではない。私は BDNF のインスリン抵抗性改善作用の臓器特異性およびその細胞内機序を解析した。

〔 方法ならびに成績 〕

【方法】

対象として肥満インスリン抵抗性モデルである雄性 Zucker Fatty Rat 17 例 (15~16 週齢) を用いた。実験 4 日前に頸動脈および頸静脈にカニューレを留置した。BDNF (20 mg/kg) (BDNF 群、n=9)、溶媒 (Vehicle 群、n=8) を -180 分に皮下投与した。対象を無麻酔非拘束下に安定同位体標識トレーサー [6,6²H₂] グルコースを用いた正常血糖高インスリンクランプ (insulin infusion rate : 9.0 mU/kg/min) を 0 分より 150 分まで施行し、インスリン感受性を評価した。この時 -30 分から 0 分で基礎時の、また 120 分から 150 分でクランプ時の全身の糖代謝を評価した。安定同位体標識トレーサー濃度はトリフルオロアセチル化により誘導体化した後、gas chromatography mass spectrometry を用いて測定し、非定常状態での内因性糖産生率、および末梢組織の糖利用率を算出した。実験終了時、インスリン標的臓器を摘出と同時に凍結させ、各組織での糖代謝関連酵素等の解析を試みた。

【成績】

基礎時の血漿ブドウ糖濃度、インスリン濃度には両群間に差がなく、内因性糖産生率、および末梢組織の糖利用率にも差異を認めなかった。

クランプ時には、BDNF 群でブドウ糖注入速度は Vehicle 群に比し有意に高値を示した (BDNF、 11.1 ± 3.4 ; Vehicle、 $7.5 \pm 0.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$; $p < 0.05$)。この時、末梢組織の糖利用率は両群間で有意差なく (BDNF、 14.6 ± 2.9 ; Vehicle、 $13.3 \pm 2.4 \text{ } \mu \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$; NS)、高インスリン血症下での内因性糖産生抑制率が BDNF 群で有意に高値を示した (BDNF、 48.9 ± 22.2 ; Vehicle、 $22.3 \pm 20.6\%$; $p < 0.05$)。このときインスリン作用に関わる血漿 FFA、カテコールアミン、グルカゴンとは両群間で有意差はなかった。

つぎに、内因性糖産生の主たる臓器である肝臓に注目し、細胞内代謝関連因子を検討した。糖産生の基質となる肝グリコーゲン含量に差異を認めなかった。糖産生系の律速酵素である phosphoenolpyruvate carboxykinase と glucose-6-phosphatase の mRNA 発現量に差はなかった。しかし、肝 glucokinase mRNA 発現量は BDNF 群で有意に高値を示した (BDNF、 1.57 ± 0.33 ; Vehicle、 1.03 ± 0.17 ; $p < 0.05$)。また有意差は認めなかったが肝 glucokinase 活性は BDNF 群で 30% 高値であった (BDNF、 15.6 ± 5.0 ; Vehicle、 $11.7 \pm 3.6 \text{ nmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg protein}^{-1}$; NS)。

[総 括]

本研究において、BDNF 急性投与は血中のホルモン濃度や脂質代謝を介さず、肝内への glucokinase による糖の流れを亢進することにより肝のインスリン抵抗性を改善することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) は、中枢神経を介して耐糖能を改善すると考えられているが、その効果発現臓器および介在するメカニズムは明らかではない。

発言者は BDNF のインスリン感受性改善作用の臓器特異性をインスリン抵抗性モデルである Zucker Fatty Rat を用いて解析した。BDNF を皮下投与し、安定同位体トレーサーグルコースを用いた正常血糖高インスリンクランプ法で BDNF の効果発現臓器を弁別評価した。BDNF は全身でのインスリン感受性を有意に増大した。このとき末梢組織糖利用率には影響をおよぼさず、インスリンによる肝糖産生抑制率を有意に増大した。さらに、BDNF は肝 glucokinase mRNA 発現量を有意に亢進した。これらの結果より BDNF 急性投与は肝特異的に glucokinase による糖の流れを亢進することにより肝インスリン抵抗性を改善することが示された。

以上のように本研究は BDNF の作用臓器および作用機序を解明し、新しいインスリン抵抗性の治療への可能性を見出したことは学位に値すると考える。