



Title	Direct monitoring of in vivo ER stress during the development of insulin resistance with ER stress-activated indicator transgenic mice
Author(s)	吉内, 和富
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48985
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 よし 吉 うち 内 かず 和 とみ 富

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 2 1 8 0 1 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 20 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 Direct monitoring of *in vivo* ER stress during the development of insulin resistance with ER stress-activated indicator transgenic mice
(インスリン抵抗性進展過程における小胞体ストレスの直接的評価)

論 文 審 査 委 員 (主査)
教 授 堀 正二

(副査)
教 授 下村伊一郎 教 授 宮崎 純一

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

近年、インスリン抵抗性や糖尿病の発症における小胞体ストレスの関与が注目されている。また最近、生体で小胞体ストレスに曝露した細胞や組織が蛍光を発生し、小胞体ストレスを直接的に簡便に調べることができる ER stress activated indicator (ERAI) トランスジェニックマウスが開発された。この ERAI マウスは、XBP-1 遺伝子のスプライシングサイトと (GFP を改変した) venus 遺伝子を連結した ERAI 遺伝子が、小胞体ストレスを感知しスプライシングされると蛍光を発するように設計されている。この ERAI マウスに高脂肪高ショ糖 (HF/HS) 食を与え、インスリン抵抗性を惹起させ、その進展過程において、いつから、どの臓器に小胞体ストレスが誘導されるかを直接的に評価することを目的とした。

〔 方法ならびに成績 〕

4 週齢の ERAI マウスを無作為に、通常食群と HF/HS 食群に分け、それぞれ耐糖能とインスリン感受性を評価し、またインスリン感受性臓器の肝臓、脂肪組織、骨格筋を摘出後、蛍光顕微鏡を用いて小胞体ストレスの有無と、細胞内の形態学的変化を電子顕微鏡で観察した。その結果、通常食群に比べ、HF/HS 食群は 12 週間後まで有意に体重が増加した。腹腔内ブドウ糖負荷試験で耐糖能を評価したところ、HF/HS 食 4 週間後から、高インスリン血症と耐糖能異常が認められた。インスリン感受性を検討するために行った腹腔内インスリン負荷試験の結果、HF/HS 食開始 8 週間後から明らかなインスリン抵抗性が認められた。電子顕微鏡にて細胞内の微細構造を検討したところ、脂肪組織、骨格筋では、通常食群と HF/HS 食群で形態学的変化に違いは認めなかったが、HF/HS 食群の肝臓内の小胞体は、通常食群に比べて膨張する傾向が認められた。インスリン感受性臓器の小胞体ストレスの有無を蛍光顕微鏡を用いて観察したところ、脂肪組織、骨格筋では HF/HS 食開始 12 週間後でも蛍光を認めなかったのに対して、肝臓は HF/HS 食開始後比較的早期の 4 週間後から強い蛍光が認められ、12 週間後にさらに増強していた。

〔 総 括 〕

肝臓においては小胞体ストレスが惹起されやすく、また肝臓内の小胞体ストレスがインスリン抵抗性発症、進展を促進する可能性が示唆された。さらに小胞体ストレスを標的にした糖尿病治療薬の開発にこの ERAI マウスが有用なモデルとして利用できると考えられた。

論文審査の結果の要旨

インスリン抵抗性や糖尿病の発症における小胞体ストレスの関与が注目されている。本検討では、小胞体ストレスに曝露した細胞や組織が蛍光を発する ERAI マウスに高脂肪高ショ糖（HF/HS）食を与え、インスリン抵抗性の進展過程で、いつから、どの臓器に小胞体ストレスが誘導されるかを直接的に評価した。4週齢の ERAI マウスを通常食群と HF/HS 食群に分け、耐糖能とインスリン感受性を評価し、インスリン感受性臓器の小胞体ストレスの有無を蛍光顕微鏡で観察した。その結果、脂肪組織、骨格筋は HF/HS 食開始 12 週後でも蛍光を認めなかったが、肝臓では比較的早期の 4 週後から強い蛍光を認めた。これらの結果から、肝臓には小胞体ストレスが惹起されやすく、また肝臓内の小胞体ストレスがインスリン抵抗性発症、進展を促進する可能性が示唆された。過食、運動不足、肥満などに伴いインスリン抵抗性は非常に多くの症例において惹起されている。その結果、糖尿病患者は急増しており、今や国民病と考えられている。そうした中で、本検討は小胞体ストレスとインスリン抵抗性さらには、糖尿病の発症との関連を初めて直接的に評価しており、学位に値すると考えられる。