【210】

氏名（本籍）	高橋昭光（東京都）
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第3193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
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	脂肪肝と脂肪萎縮を伴なうSREBP-1aトランスジェニックマウスにおける耐糖能およびインスリン抵抗性の検討

主査	筑波大学教授	理学博士	坂内四郎
副査	筑波大学助教授	医学博士	須磨崎亮
副査	筑波大学助教授	医学博士	松崎靖司
副査	筑波大学講師	医学博士	竹越一博

論文の内容の要旨

（目的）

SREBPは，脂質合成に中心的な役割を持つ転写因子である。また脂質代謝と糖代謝・インスリン作用には密接な関連が推察される。本研究ではヒト活性型SREBP-1aを肝臓で強発現するよう遺伝子導入したトランスジェニックマウス（TgSREBP-1a）を用いて，SREBP-1aの作用，臓器への脂肪蓄積およびインスリン感受性の相互関係を解析した。

（対象と方法）

21－24週齢の雄性TgSREBP-1aと野生型WTマウスに，絶食時・摂食時の腹腔内ブドウ糖負荷試験（ipGTT）および静脈内ブドウ糖負荷試験（ivGTT），腹腔内インスリン負荷試験（ipITT），肝グリコーゲン量測定，肝糖代謝関連酵素mRNAの検出，肝ブドウ糖取り込み測定，血清レプチン・遊離脂肪酸（FFA）濃度測定，膵ランゲルハンス氏島（ラ氏島）の形態観察を行った。

（結果と考察）

TgSREBP-1aでのインスリン抵抗性の存在：

絶食時，TgSREBP-1a群ではWT群に比べ血糖，血中インスリン値の有意な増加を認めた。ivGTTでは血糖は両群で差はなかったが，インスリン値はTgSREBP-1aではWTより高かった。ipITTではTgSREBP-1aで血糖低下が減弱した。このようにivGTT，ipITTの結果より示されたTgSREBP-1aの末梢インスリン抵抗性は脂肪萎縮が一因と考えられたが，SREBP-1a発現亢進組織でインスリン抵抗性が生じる可能性も示唆された。

TgSREBP-1aの肝ブドウ糖取り込み容量の増加：

TgSREBP-1a群では腹腔内へ投与されたブドウ糖の多くが肝に取り込まれ，末梢の血糖が上昇せず膵β細胞へのインスリン分泌刺激が減弱したことが示され，TgSREBP-1aの肝臓は大きなブドウ糖取り込み容量を有すると考えられた。さらに，2－デオキシグルコースの肝における取り込み増大もこれを支持した。

TgSREBP-1aの高インスリン血症と肝臓でのインスリンシグナル伝達阻害：

TgSREBP-1aは摂食時，負荷前後を通じて血糖に大きな変動はないが，インスリンは著しい高値を示し，膵ラ氏

島もWTの3倍に増生したが，これらは絶食時の末梢インスリン抵抗性では説明しきれない。肝特異的インスリン受容体ノックアウトマウス肝のインスリンクリアランス低下，インスリンシグナルがCEACAM-1のリン酸化を介して肝インスリンクリアランスを制御するという報告などから，TgSREBP-1aマウス肝臓でもインスリンシグナル伝達阻害が生じ，摂食時の高インスリン血症と関連している可能性が示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文はステロール調節に関与する転写因子SREBPを強発現する遺伝子改変マウスを用いて，このマウスでインスリン抵抗性が存在することを示したものである。臨床的には，インスリン抵抗性の存在が想定される肥満・高インスリン血症の症例では脂肪肝の合併が少なくなく，その場合，炭水化物を含むカロリー摂取の制限が推奨される。このような制限はSREBPの発現を抑制するので，本研究の結果はインスリン抵抗性症例における食事療法の分子レベルでの妥当性を示唆している。モデル動物を用いた先端的な研究であり，博士（医学）論文として十分であると考える。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。