

氏名(本籍)	佐藤幸治(岐阜県)		
学位の種類	博士(スポーツ医学)		
学位記番号	博甲第5508号		
学位授与年月日	平成22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	人間総合科学研究科		
学位論文題目	The effects of DHEA on the muscle glucose metabolism activation and insulin resistance (DHEAが骨格筋糖代謝活性およびインスリン抵抗性に及ぼす影響)		
主査	筑波大学教授	医学博士	徳山薫平
副査	筑波大学教授	医学博士	鱒坂隆一
副査	筑波大学講師	博士(医学)	飯田薫子
副査	筑波大学講師	博士(体育科学)	大藏倫博

論文の内容の要旨

研究課題1：テストステロン、DHEA投与の骨格筋糖代謝シグナル経路への影響

筋芽細胞において、テストステロンからDHTを代謝する酵素、5 α -reductaseが発現していることを確認し、骨格筋がDHEAやテストステロンからDHTを代謝合成する能力があることを証明した。次に、テストステロンやDHEAの添加により、糖取り込み・利用に関与するシグナル、AktやPKCのリン酸化活性や、GLUT4タンパク発現やトランスロケーションが増加すること、また、DHT合成酵素の5 α -reductaseを阻害するinhibitorを用いた場合、Aktのリン酸化活性や、GLUT4タンパク発現やトランスロケーションの増加が部分的に抑制されることが明らかとなった。

これらの結果から、DHEAやテストステロンおよびこれらから骨格筋において代謝されたDHTが骨格筋の糖代謝調節に関与している可能性が示唆された。

研究課題2：1型糖尿病モデルラットにおけるDHEA投与による血糖値、骨格筋糖代謝シグナル経路への影響

研究課題1において、筋芽細胞を用いてDHEAが骨格筋の糖取り込み・利用に関連するシグナル経路を活性化させることが示唆されたが、生体内でのDHEAの作用は明らかではない。そこで、筋への糖取り込み・利用に大きく関与しているインスリンの影響を排除するためにストレプトゾドシン(STZ)投与によって膵臓の機能を低下させ、インスリン分泌がない高血糖状態のI型糖尿病モデルラットを用いてDHEAの作用を検討した。その結果、モデルラットにDHEAを投与すると高血糖は一過性に低下し改善した。また、骨格筋のGLUT4発現やトランスロケーションが亢進し、GLUT4調節シグナルであるAktやPKC ζ/λ の活性が亢進した。さらに、DHEA投与前にDHT合成酵素阻害剤を投与した場合、DHEAによる改善が抑制されたことから、DHEA投与による血糖改善および骨格筋GLUT4シグナル活性亢進は少なくとも一部はDHTを介して生じることが示唆された。

研究課題3：肥満ラットにおける6週間のDHEA投与、運動トレーニングの腹部脂肪量、空腹時血糖、インスリン抵抗性指標に対する影響

高シヨ糖食を14週間与え肥満ラットを作製し、6週間の運動トレーニング、DHEA投与、またはその併用を行い、体重、腹部脂肪量、インスリン抵抗性指標（HOMA-IR）を検討した。その結果、運動トレーニングとDHEA投与の併用は各単独よりも、有意に諸指標を改善した。また、組織中のDHEA、DHTの濃度も有意に高値を示し、DHEA、DHT濃度とHOMA-IR、空腹時血糖との間に有意な関連が見られた。

以上の成果から、DHEAはそれ自体および骨格筋でのDHT変換を介して、骨格筋糖代謝を活性化させ、血糖値、インスリン抵抗性を改善する可能性が示唆された。さらに、運動療法とDHEAとの併用は糖尿病予防・治療により効果的である可能性が示された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

性ステロイドホルモン特にDHEAが骨格筋糖代謝活性およびインスリン抵抗性に及ぼす影響について研究し、新たな知見を得た。その成果は糖尿病予防・治療に有用となる可能性を有している。また、その成果は権威ある国際誌に採択されている。したがって、博士（スポーツ医学）を与えるに足る十分な条件を満たし、かつ有意義な研究と評価される。

よって、著者は博士（スポーツ医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。