

学位論文抄録

2型糖尿病モデルマウスの肝および脂肪組織における小胞体ストレスへの
カロリー制限の影響
(Impact of caloric restriction on ER stress in liver and adipose tissue
in mouse models of type 2 diabetes)

堤 厚 之

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻代謝内科学

指導教員

荒木 栄一 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻代謝内科学

学位論文抄録

[目的] 小胞体 (endoplasmic reticulum : 以下 ER) ストレスと慢性炎症は肥満と 2 型糖尿病におけるインスリン抵抗性発症の原因として重要な役割をもつ。肥満の根本的治療は摂取量の是正であるが、カロリー制限が ER ストレスや炎症を軽減するかは不明である。本研究は 2 型糖尿病モデル動物においてカロリー制限が、ER ストレスと炎症を軽減するか否かを検討した。

[方法] カロリー制限の、肥満における ER ストレス、炎症とインスリンシグナルへの影響を検討するため肥満 2 型糖尿病モデルとしてレプチン欠損により過食を呈する ob/ob マウスを使用した。ob/ob マウスを、自由摂食 (Ad Libitum-feeding ; 以下 AL) 群 (ob-AL) と、食餌を既報において体重減少と生存期間の延長を呈した 2 g/day に制限したカロリー制限 (Caloric Restriction 以下 CR) 群 (ob-CR) に分けて介入した。6 週齢より摂食介入を行った 4 週の間経時的に体重 (BW) を測定、10 週齢時に経腹腔ブドウ糖負荷試験および経腹腔インスリン負荷試験を行い、耐糖能とインスリン感受性を検討した。介入終了後に臓器を単離、ウエスタンブロット、定量的 RT-PCR および酵素結合免疫吸着法 (enzyme-linked immunosorbent assay ; ELISA) の試料とした。ER ストレス、炎症惹起サイトカイン、インスリンシグナルへの影響を mRNA およびタンパク質レベルで比較検討した。

[結果] ob-CR の体重はカロリー制限 2 週間後には非肥満対照である C57BL/6 マウス (lean-AL) と同程度まで低下し、ob-AL に比し有意に減少していた。ob-CR の耐糖能および肝におけるインスリンシグナルは、ob-AL と比較し改善を認めた。肝および脂肪組織において、小胞体ストレスマーカーである PERK と eIF2 α のリン酸化および下流の転写因子 ATF4 のタンパク質発現は、lean-AL に比し ob-AL において有意に上昇していたが、CR はこれらを有意に低下させた。臓器の炎症状態を反映する TNF α 、MCP-1、CCR2 の mRNA 発現も lean-AL に比し ob-AL は有意に上昇していたが、CR はそれぞれを有意に抑制した。また炎症病巣で発現が上昇している iNOS mRNA の肝における発現と、マクロファージ系のマーカー F4/80 mRNA の脂肪組織における発現も有意に減少させた。さらに肝において、ob-CR は ob-AL と比較してインスリンによる Akt リン酸化が上昇、IRS1 セリンリン酸化および JNK リン酸化は減少していた。ER ストレスを軽減させる、ケミカルシャペロン 4-フェニル酪酸を投与した ob/ob マウス (ob-PBA) と比較しても、ob-CR はより強力に肝における PERK および eIF2 α のリン酸化と ATF4 タンパク質発現を低下させた。

[結論] ob/ob マウスでは、ER ストレスが亢進、肝および脂肪組織の炎症やインスリン抵抗性が惹起されていた。カロリー制限は、肝脂肪含量を減少させるとともに、ER ストレスを軽減、肝および脂肪組織における炎症を軽減し、肝のインスリンシグナルを改善する可能性を示した。