

堤 厚之氏の学位論文審査の要旨

論文題目

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)

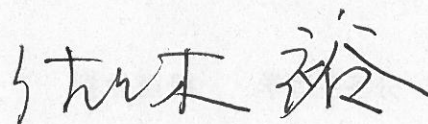
小胞体 (endoplasmic reticulum: 以下 ER) ストレスと慢性炎症は、肥満患者におけるインスリン抵抗性や2型糖尿病の発症を担うものと考えられている。一方、カロリー制限 (caloric restriction: 以下 CR) は様々な肥満に関連する病態を改善するが、ER ストレスや炎症応答への作用は明らかでない。本研究では、肥満における ER ストレス、炎症応答、インスリンシグナル伝達に CR がどのように影響するかを検討した。

レプチン欠損 ob/ob マウスを、カロリー制限群 (ob-CR) と自由摂食群 (ob-AL) とに割り付け、自由摂食の非肥満対照 C57BL/6 マウス (lean-AL) 程度まで体重を減少させるために、ob-CR では摂食量を 2.0g/日に制限して4週間の摂食介入を行った。その結果、ob-CR の体重は CR 開始2週間後には lean-AL 程度まで減少し、ob-CR と lean-AL の体重は ob-AL に比較して有意に減少した。ob-CR では、耐糖能およびインスリンによる Akt リン酸化で評価した肝臓におけるインスリン作用は、ob-AL に比較して改善した。また、ob-CR 由来の肝臓および精巣周囲脂肪組織では、ER ストレスの指標 (PERK および eIF2 のリン酸化など)、炎症の指標 (TNF α 、MCP-1、CCR2、iNOS などの mRNA 発現) が ob-AL と比較して有意に低下した。さらに ob-AL 由来の肝臓では、IRS-1 のセリンリン酸化および JNK のリン酸化が lean-AL と比較して有意に上昇したが、ob-CR では IRS-1 のセリンリン酸化および JNK のリン酸化が減少した。加えて 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 (PBA) の経口投与により、ob/ob マウスの肝臓における ER ストレスが軽減したが、ob-CR では PBA よりも効果的に ER ストレスが軽減した。以上より、4週間の CR は ob/ob マウスにおいて ER ストレスおよび炎症応答を効果的に軽減し、JNK による IRS-1 のセリンリン酸化を抑制することでインスリンシグナル伝達を改善させた。

審査の過程において、肥満による ER ストレス誘導の機序と生理的意義、CR による糖代謝改善のメカニズム、CR モデルの妥当性、CR による Sirt1 活性化の有無と ER ストレスとの関連、他のモデルマウスにおける検討、脂肪細胞での ER ストレスによるアポトーシスの誘導の有無などについて、質疑応答が交わされ、申請者より概ね適切な回答と考察が得られた。

本研究は、カロリー制限が肥満により惹起される ER ストレスや炎症応答を抑制することでインスリン抵抗性を改善することをモデルマウスにて明らかにし、2型糖尿病治療におけるカロリー制限の有用性を理論的に裏づけたものとして、学位の授与に値する。

審査委員長 消化器内科学担当教授



審査結果

学位申請者名：堤 厚之

分野名：代謝内科学

学位論文題名：

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)

指導： 荒木栄一 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成 23 年 2 月 4 日

審査委員長 消化器内科学担当教授

荒木 栄一

審査委員 分子遺伝学 担当教授

尾池 雄一

審査委員 病態生化学 担当教授

山縣 和也

審査委員 分子生理学 担当教授

富澤 一仁