

氏名・(本籍) 前川 聡 (大阪府)
学位の種類 医学博士
学位記番号 医博第2号
学位授与の要件 学位規則第5条第1項該当
学位授与年月日 昭和60年3月23日
学位論文題目 絶食状態における骨格筋のインスリン作用に関する研究
(I) インスリン受容体及び糖取り込みへの影響
(II) 細胞内糖代謝に及ぼす影響

審査委員 主査 教授 野崎 光 洋
副査 教授 繁田 幸 男
副査 教授 上田 潔

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

骨格筋は身体の40%を占め、その代謝が末梢組織での糖代謝及びインスリン作用を決定する上で、最も重要な役割を果たしていると考えられている。この骨格筋においてインスリン作用が、どの様に調節されているかは、糖尿病の病態解明に重要であると思われる。そこで私は、絶食という低インスリン血症状態を対象として、骨格筋でのインスリン作用がどの様に变化するかをラット単離 Soleus 筋を用いて検討した。

〔方 法〕

インスリン作用の第一歩は、受容体への結合であり、それに引き続き糖輸送のこう進、さらに細胞内糖代謝へとインスリン作用が発現される。そこで、SD系雄ラットを48時間絶食とし、下腿より Soleus 筋を単離し、インスリン結合及び糖輸送・細胞内糖代謝に対するインスリン作用を測定した。

インスリン結合は、 ^{125}I 標識インスリンを用い、 15°C 、270分のふ置により測定した。また糖輸送は、2-deoxyglucose (2 DOG) 取り込みを 1mM 、 25°C の条件で $^3\text{H}-2\text{DOG}$ 、 $^{14}\text{C}-\text{L}-\text{Glucose}$ を用いて測定した。細胞内糖代謝は、糖輸送が糖代謝の律速段階でないと考えられる 5mM 、 37°C の条件で $^{14}\text{C}-\text{D}-\text{Glucose}$ 、 $^3\text{H}-\text{L}-\text{Glucose}$ を用い、標識グルコースの筋肉内への取り込み量(グリコーゲン及び脂肪分画への取り込み)及び緩衝液中に放出された乳酸、 CO_2 への変換量の合計より筋全体としての糖利用を求めた。

また、Glycogen Synthase 活性は、Thomas らの filter paper 法により測定した。

〔結果〕

絶食状態では、著明な低インスリン血症が認められ、それに伴い Soleus 筋へのインスリン結合は増大した。これは、受容体数の増加によるものであった。糖輸送は、インスリン結合の上昇に伴い、糖輸送に対するインスリンの容量反応曲線は、左方移動（感受性の増大）するものの、その反応性は低下した。これは、糖輸送系の V_{max} （糖輸送体数）の減少によると考えられた。

一方、糖輸送が、糖代謝の律速段階でない条件で測定した筋全体としての糖利用は、絶食により変化を認めなかった。しかし、グリコーゲン分画への取り込みはこう進し、絶食により低下した糖輸送とは対照的であった。これは、絶食により筋肉内グリコーゲン含量が減少し、それに伴い Glycogen Synthase が、活性化したことによると考えられた。

〔考察〕

低インスリン血症状態である絶食時の骨格筋において、インスリン受容体数は増加し、糖輸送系の V_{max} （糖輸送体数）は減少した。

脂肪細胞において、インスリンは、細胞膜の受容体と結合し、細胞内へ取り込まれることにより、細胞表面の受容体数を調節している。すなわち、血中インスリン値によって受容体数は規定されており、高インスリン血症下では受容体数は減少し、逆に低インスリン血症下では、受容体数は増加するとされている。一方、糖輸送は、インスリン刺激により、糖輸送体が細胞内プールから細胞膜表面へ転移されることにより促進されるが、さらに、血中インスリン値によって、細胞全体としての糖輸送体の総数が調節されている。つまり、高インスリン血症下では、糖輸送体数が増加し、逆に低インスリン血症下では、糖輸送体数が減少するとされている。骨格筋においても血中インスリン値が、受容体数及び糖輸送体数を同様の機序によって調節しているものと考えられる。

細胞内糖代謝の成績では、低インスリン血症下で糖輸送が低下するにもかかわらず、グリコーゲン合成がこう進し、筋全体としての糖利用が不変であったこと、及び、ヒト末梢組織でのインスリン作用が、主に、糖のグリコーゲンへの貯蔵を促進することであることから、骨格筋の細胞内糖代謝を調節する上でグリコーゲン代謝が、大きな役割を果たしていると考えられる。

絶食時の低インスリン血症が、糖輸送系のインスリンに対する反応性を低下させたことにより、インスリン欠乏状態が、標的組織のインスリン抵抗性を増大させることが考えられた。さらに、糖尿病状態において、より高度で、しかも長期間持続する低インスリン血症が、末梢組織、特に骨格筋でのインスリン抵抗性増大の主要な原因となることが示唆された。

〔結語〕

骨格筋では、血中インスリン値がインスリン受容体数と共に糖輸送体数も調節し、また、グリコーゲン代謝が、骨格筋の糖利用に大きく関与していると考えられた。さらに、低インスリン血症（インスリン欠乏）状態が、標的組織のインスリン抵抗性の増大をもたらすことが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、絶食状態における骨格筋のインスリン作用を検討したものである。従来、インスリン作用機序の研究は、主に脂肪細胞を用いて行われていたが、身体の40%を占め、末梢組織での糖代謝及びインスリン作用を決定する上で重要な役割を果していると考えられる骨格筋を用いてインスリン作用の研究を行ったのが、本研究の特徴である。絶食という低インスリン血症状態を対象として、インスリン作用がどのように変化するかを、ラット単離 Soleus 筋を用いて検討された。絶食により、インスリン結合は、対照に較べ有意に上昇し、この上昇の機構について従来から親和性の増大によるものとの報告があったが、スキッチャードプロットから受容体の増加によることを明らかとした。糖輸送については、インスリン添加時、対照群に較べて低下が認められたが、この低下は、 V_{max} の減少によるものであり、 K_m 値には変化のないことを明らかにした。さらに、絶食状態の細胞内糖代謝に及ぼす影響を調べた結果、絶食時、グルコースのグリコーゲン分画への取込み量は、対照に比して増加し、また、glucose clearance rate は、絶食状態で、そのインスリンに対する反応性が低下し、2-deoxyglucose の取込み成績と一致した。しかし、細胞内糖代謝の低下は認められないという結果を得た。

これらの結果は、脂肪細胞において絶食により、糖輸送、細胞内糖代謝が共に著明に低下するとの知見とは明らかに異なるものであり、脂肪細胞と筋肉細胞では、異なった糖代謝調節を受けていることを示唆するものである。

以上の研究は、インスリン欠乏状態という糖尿病のモデルの一つとして、糖尿病病態を知る手がかりを与えるものであり、また、生体におけるインスリン感受性に決定的な役割を果している骨格筋における糖代謝調節機構の解明に寄与するところが多い。

以上により、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。