

氏名(本籍)	須田 和 裕(東京都)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第 883 号
学位授与日付	平成 5 年 12 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	Effect of insulin on adipocyte lipolysis in exercise-trained rats
審査委員	(主査)教授 恵 良 聖 一 (副査)教授 竹 内 宏 教授 松 波 雄 一

論文内容の要旨

インスリンの主要な生理作用は血糖の調節であり、筋や脂肪細胞でのグルコースの取り込みを促進する。この生理作用に対する身体運動の影響についてはこれまで多くの研究が行われ、インスリンによるグルコースの取り込みが身体運動によって増強されることが報告されている。一方、インスリンは脂肪分解抑制作用も持ち、血中の遊離脂肪酸濃度の調節に重要な役割を果たしている。しかし、この作用に対する身体運動の影響については殆ど研究されていない。糖尿病や心臓病などの成人病の原因の一つとして、現代社会での運動不足が指摘されており、身体運動が脂質代謝の調節に与える影響を研究することは重要である。

インスリンが脂肪分解を抑制する機構は、 α_1 -アドレナリン作用やアデノシンによる作用が抑制性のGタンパク質を介して、セカンドメッセンジャーであるcAMPの合成を抑制するのとは異なり、つぎの2つが主要なメカニズムと考えられている。①low-Michaelis constant (Km) cAMP phosphodiesteraseの活性化によるcAMP分解の促進、②cAMP合成を促進する情報を伝達する β -アドレナリン受容体の、細胞膜から細胞内への移行の促進。そこで、申請者はこれらのメカニズムに着目し、ラット脂肪細胞を用いて、インスリンの脂肪分解抑制作用に対する身体運動の影響について検討した。

研究方法

- 1) 4週齢の雄性ウィスター系ラット(体重120~130g)を無作為に、コントロール群とトレーニング群の2群に分けた。
- 2) トレーニング群のラットに対しては週5日、9週間のトレッドミル走行を行わせた。
- 3) 最終トレーニングから2日後に、ラット胸骨丸脂肪組織を摘出し、脂肪細胞に単離した。
- 4) インスリンによる脂肪分解抑制作用については、種々の濃度のノルエピネフリン、インスリン存在下で脂肪細胞をインキュベートし、懸濁液中に放出されたグリセロールを脂肪分解の指標として検討した。
- 5) β -アドレナリン受容体については、 $[^3H]$ CGP-12177 (親水性 β -アドレナリン受容体アンタゴニスト)とノルエピネフリンの競合的結合曲線を求めた。
- 6) low-Km cAMP phosphodiesterase活性については、この酵素の特異的阻害剤であるcilostamideを用いて、インスリンによる脂肪分解抑制の解除を検討した。

研究結果と考察

- 1) ノルエピネフリンに対する脂肪分解反応は、トレーニング群で統計的に有意に大きかった($P<0.05$)。これは従来の報告と同様の結果である。
- 2) $1 \mu M$ のノルエピネフリン刺激に対するインスリンの用量作用曲線を求めた結果、インスリンによる脂肪分解抑制量はトレーニング群で統計的に大きかった($P<0.05$)。
- 3) $1000 \mu U/ml$ のインスリンにより、ノルエピネフリンに対する用量作用曲線は両群とも下方に移動した。トレーニング群では、高濃度のノルエピネフリンに対しても統計的に有意に($P<0.05$)脂肪分解を抑制したこと

氏名(本籍)	須田和裕(東京都)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第883号
学位授与日付	平成5年12月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Effect of insulin on adipocyte lipolysis in exercise-trained rats
審査委員	(主査)教授 惠良聖一 (副査)教授 竹内宏 教授 松波謙一

論文内容の要旨

インスリンの主要な生理作用は血糖の調節であり、筋や脂肪細胞でのグルコースの取り込みを促進する。この生理作用に対する身体運動の影響についてはこれまで多くの研究が行われ、インスリンによるグルコースの取り込みが身体運動によって増強されることが報告されている。一方、インスリンは脂肪分解抑制作用も持ち、血中の遊離脂肪酸濃度の調節に重要な役割を果たしている。しかし、この作用に対する身体運動の影響については殆ど研究されていない。糖尿病や心臓病などの成人病の原因の一つとして、現代社会での運動不足が指摘されており、身体運動が脂質代謝の調節に与える影響を研究することは重要である。

インスリンが脂肪分解を抑制する機構は、 α_2 -アドレナリン作用やアデノシンによる作用が抑制性のGタンパク質を介して、セカンドメッセンジャーであるcAMPの合成を抑制するのとは異なり、つぎの2つが主要なメカニズムと考えられている。①low-Michaelis constant (Km) cAMP phosphodiesteraseの活性化によるcAMP分解の促進、②cAMP合成を促進する情報を伝達する β -アドレナリン受容体の、細胞膜から細胞内への移行の促進。そこで、申請者はこれらのメカニズムに着目し、ラット脂肪細胞を用いて、インスリンの脂肪分解抑制作用に対する身体運動の影響について検討した。

研究方法

- 1) 4週齢の雄性ウィスター系ラット(体重120~130g)を無作為に、コントロール群とトレーニング群の2群に分けた。
- 2) トレーニング群のラットに対しては週5日、9週間のトレッドミル走行を行わせた。
- 3) 最終トレーニングから2日後に、ラット副睾丸脂肪組織を摘出し、脂肪細胞に単離した。
- 4) インスリンによる脂肪分解抑制作用については、種々の濃度のノルエピネフリン、インスリン存在下で脂肪細胞をインキュベートし、懸濁液中に放出されたグリセロールを脂肪分解の指標として検討した。
- 5) β -アドレナリン受容体については、 $[^3\text{H}]$ CGP-12177(親水性 β -アドレナリン受容体アンタゴニスト)とノルエピネフリンの競合的結合曲線を求めた。
- 6) low-Km cAMP phosphodiesterase活性については、この酵素の特異的阻害剤であるcilostamideを用いて、インスリンによる脂肪分解抑制の解除を検討した。

研究結果と考察

- 1) ノルエピネフリンに対する脂肪分解反応は、トレーニング群で統計的に有意に大きかった($P < 0.05$)。これは従来の報告と同様の結果である。
- 2) $1 \mu\text{M}$ のノルエピネフリン刺激に対するインスリンの用量作用曲線を求めた結果、インスリンによる脂肪分解抑制量はトレーニング群で統計的に大きかった($P < 0.05$)。
- 3) $1000 \mu\text{U}/\text{ml}$ のインスリンにより、ノルエピネフリンに対する用量作用曲線は両群とも下方に移動した。トレーニング群では、高濃度のノルエピネフリンに対しても統計的に有意に($P < 0.05$)脂肪分解を抑制したこと

から、トレーニングによるインスリン脂肪分解抑制作用の増強が推察された。

4) [³H] CGP-12177とノルエピネフリンの競合的結合曲線を求めた結果、コントロール群では、インスリンによってβ-アドレナリン受容体のノルエピネフリンに対する親和性が低下したことが示唆された。これは、インスリンがβ-アドレナリン受容体を細胞内へ移行させるという先行研究を支持する結果である。インスリンによるこのような影響はトレーニング群では見られなかった。これは、トレーニング群ではβ-アドレナリン受容体とノルエピネフリンの結合がより強くなり、インスリンに影響されなかったものと推察された。

5) 1 mMのノルエピネフリンにより置換された [³H] CGP-12177から推定されたβ-アドレナリン受容体数は、コントロール群に比べてトレーニング群で統計的に有意に少なかった (P<0.05)。

6) cilostamideによるインスリンの脂肪分解抑制作用からの回復率はトレーニング群で有意に大きく (P<0.05)、トレーニング群ではlow-Km cAMP phosphodiesterase活性が高まっていたことが示唆された。

以上の研究結果より次の結論を得た。運動を長期間継続して行うこと(トレーニング)によって、脂肪細胞におけるインスリンの脂肪分解抑制作用は促進した。さらに、トレーニングによるこのようなインスリン脂肪分解抑制作用の増強は、細胞膜のβ-アドレナリン受容体の細胞内への移行を増加させることによって起こるものではなく、low-Km cAMP phosphodiesteraseの活性化によるcAMPの分解を促進する作用メカニズムを介して行われていることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

申請者須田和裕は、ラット脂肪細胞を用いて、インスリンの脂肪分解抑制作用に対する身体運動の影響について検討した。その結果、身体運動はインスリンの脂肪分解抑制作用を増強させることが明らかとなり、トレーニングを行った生体の血中遊離脂肪酸濃度が過剰になることを防いでいると推察された。本研究の成果は、身体運動が脂質代謝の調節に与える影響について新知見を加えたもので、生理学、特に運動生理学の発展に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

Effect of insulin on adipocyte lipolysis in exercise-trained rats

J. Appl. Physiol. 74 : 2935~2939, 1993