

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 尾 上 剛 史

論 文 題 目

Reactive oxygen species mediate insulin signal transduction
in mouse hypothalamus

(マウス視床下部において活性酸素種はインスリンシグナルを制御する)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

柳 田 牙 治 

委員

名古屋大学教授

室 原 豊 明 


委員

名古屋大学教授

竹 本 さ や 也 

指導教授

名古屋大学教授

有 馬 寛 

論文審査の結果の要旨





今回、活性酸素種 (ROS) の視床下部におけるインスリンシグナルへの関与を視床下部器官培養を用いて検討した。過酸化水素は単独で $IR\beta$ および Akt リン酸化を増強し、視床下部において ROS がインスリンシグナルを直接増強することが示された。インスリン投与は細胞内 ROS 産生および $IR\beta$ ・Akt リン酸化を誘導し、一方で、NADPH 酸化酵素(Nox)阻害薬投与はそれらを抑制することが示された。今回の結果はインスリンが視床下部切片に直接作用し ROS 産生を誘導し、ROS が直接視床下部切片のインスリンシグナルを増強させることができることを明らかにした。また視床下部においてインスリンにより誘導され産生される ROS は Nox 由来であることを支持するものであった。本研究により中枢においても適切な濃度の ROS が存在することが視床下部におけるインスリンの生理作用に必要である可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. インスリンの中枢作用には AgRP、NPY などの摂食促進ペプチドの抑制、交感神経系への作用、肝糖新生の抑制などが知られており、マウス・ラットにおいてインスリンを脳室内投与することで摂食抑制がみられることが報告されている。一方でインスリンを末梢投与した場合は血糖の低下からの強力な摂食促進作用が生じるため、実臨床ではスルホニル尿素薬やインスリン投与では過食傾向となる。
2. これまでの肝臓、脂肪、筋組織、小脳顆粒細胞などでの検討から末梢においても中枢においてもROSはインスリンシグナルに対し促進的に働く場面と抑制的に働く場面があることが知られている。この違いは慢性か急性か、ミトコンドリア複合体由来かNox由来か、それによる細胞内局在や濃度の違いなどによるかもしれないことが想定されている。また細胞内抗酸化機構が慢性の酸化ストレスでは増強し、その結果ROSのシグナル伝達分子としての側面を打ち消している可能性も推察されている。
3. 末梢での検討にてNox阻害薬はインスリンによる $IR\beta$ 、Aktリン酸化を抑制すること、またNox4過剰発現マウスでは脂肪組織においてインスリン投与によるROS産生が増加していることが知られている。これらの既報から末梢においてもインスリンシグナル伝達分子としての役割を担うROSはNox由来だと考えられている。
4. インスリン受容体からNox活性化までの機序としては既報にて小脳顆粒細胞を用いた検討にて百日咳毒素感受性G蛋白の関与が示唆されている。また中枢においてインスリンはAkt下流のFoxを介しAgRP、NPYなどの神経ペプチドの発現調整を行っていることが知られており、視床下部器官培養においてもROSによりFoxが活性化されていると考えられる。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	尾上 剛史
試験担当者	主査 柳 月 牙 治  室原 豊明  竹本 さやか 			
	指導教授 有馬 寛 			

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 実臨床において観察されるスルホニル尿素薬やインスリンによる摂食促進と本研究との関連について。
2. 中枢と末梢における活性酸素種増減の病態の違いについて。
3. 末梢における過酸化酸素種の由来について。
4. インスリン受容体からNADPH酸化酵素における活性酸素種産生に至るまでの機序、およびAktよりさらに下流のインスリンシグナルへの影響について。

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、糖尿病・内分泌学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。