

別紙 1-1

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 杉山 摩利子

論 文 題 目

PTP1B deficiency improves hypothalamic insulin sensitivity resulting in the attenuation of *AgRP* mRNA expression under high-fat diet conditions

(PTP1B 欠損下では高脂肪食投与下において視床下部における
インスリン抵抗性を改善し *AgRP* mRNA 発現が低下する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

抑 田 牙 治 

名古屋大学教授

委員

室 原 豊 明 

名古屋大学教授

委員

勝 野 雅 央 

名古屋大学教授

指導教授

有 馬 寛 

論文審査の結果の要旨

別紙1-2

Protein tyrosine phosphatase-1B (PTP1B) は末梢におけるインスリンシグナルを阻害することが報告されている。一方、中枢のインスリンシグナルにおける PTP1B の役割は明らかではない。そこで今回、中枢のインスリンシグナルにおける PTP1B の役割を検討する目的で実験を行った。高脂肪食投与により野生型マウスと比較して PTP1B 欠損マウスは視床下部弓状核におけるインスリンシグナルが亢進していることを認め、PTP1B は高脂肪食投与に伴う視床下部弓状核のインスリン抵抗性に関与すること、末梢のみならず視床下部においてもインスリンシグナルを阻害することが示唆された。また野生型マウスと比較して PTP1B 欠損マウスは *AgRP* mRNA 発現が減弱しており、視床下部器官培養においてもインスリン投与により PTP1B 欠損マウスにおいてのみ *AgRP* mRNA 発現が減弱することからインスリンによる視床下部 *AgRP* mRNA 発現の調節に PTP1B が関与す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. 類似した動物モデルの検討において高脂肪食投与により視床下部およびインスリンの標的臓器である肝臓、骨格筋、脂肪において PTP1B の発現および活性が上昇することが報告されている。本研究結果より PTP1B の発現および活性が上昇することによって末梢のみならず中枢のインスリン抵抗性が惹起される可能性が示唆された。
2. 高脂肪食を投与すると、飽和脂肪酸であるパルミチン酸がミクログリアに作用し、体重増加に先行して視床下部炎症が生じる。一方、PTP1B 欠損マウスでは視床下部炎症が減弱することが報告されている。*In vivo*において高脂肪食投与下でのみ野生型マウスと PTP1B 欠損マウスの間でインスリン感受性に差を認めた理由として、高脂肪食投与下では両群間で視床下部炎症に差異が生じることによりインスリン感受性の違いがもたらされたと考えられた。
3. 今回の研究で用いたマウスは PTP1B の全身欠損マウスであり、PTP1B は末梢において様々なシグナルに関与しているため、末梢における各種シグナルの変化が中枢のインスリン感受性に影響を与えた可能性は否定できない。しかし、視床下部器官培養を用いた *ex vivo* の系においてインスリン投与により PTP1B 欠損マウスにおいてインスリンシグナルの亢進を認めており、少なくとも視床下部において PTP1B 欠損下ではインスリンシグナルが亢進することが確認された。

本研究は、高脂肪食投与下において PTP1B が末梢のみならず中枢でも作用し、インスリンシグナルを阻害することによって摂食関連ペプチドの発現に影響を与えている可能性を示唆した。

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	杉山 摩利子
試験担当者	主査 押田 牙治  室原 豊明  勝野 雅央  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. 高脂肪食投与における各臓器のPTP1B発現について
2. 野生型マウスとPTP1B欠損マウスにおけるインスリンシグナルの差異が普通食ではみだせず、高脂肪食のみで見いだせた点について
3. PTP1B欠損マウスにおいて末梢のインスリン感受性が亢進していることが本研究の中樞のインスリンシグナルを検討した実験系に与える影響について

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・内分泌内科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。