

肝硬変患者血清中におけるインスリン作用阻害物質に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15085

学位授与番号	医博乙第1199号
学位授与年月日	平成5年2月17日
氏名	白田里香
学位論文題目	肝硬変患者血清中におけるインスリン作用阻害物質に関する研究

論文審査委員	主査	教授	小林 健一
	副査	教授	竹田 亮祐
		教授	松田 保

内容の要旨および審査の結果の要旨

肝硬変症 (liver cirrhosis, LC) におけるインスリン抵抗性発現の機序を解明するため、ラット脂肪細胞を用いて肝硬変患者血清中にインスリン作用を阻害する活性が存在するか否かを検討した。さらに、本活性と既知のホルモン等との関連性、本活性の熱安定性、本活性を示す物質の分子量についても併せて検討した。まず、健常ラットより分離した脂肪細胞とLC患者血清と前孵置した後、脂肪細胞への ^{125}I -インスリン結合率を測定すると、いずれのインスリン濃度においても健常者血清と前孵置した場合に比し有意差は認められなかった。しかし、LC患者血清と前孵置した後、脂肪細胞への $[\text{U-}^{14}\text{C}]\text{-D-glucose}$ の輸送率 (glucose clearance rate, GCR) を測定すると、インスリン非刺激下、刺激下 (100ng/ml) のいずれにおいても健常者血清前孵置の場合に比し有意に低下していた ($p < 0.005$) ($p < 0.001$)。また、インスリン反応性の指標である $[\text{インスリン刺激下GCR} / \text{非刺激下GCR}]$ はLC患者血清前孵置で低下傾向を、さらに $[\text{刺激下GCR} - \text{非刺激下GCR}]$ はLC患者血清前孵置で健常者血清前孵置に比し有意に低下していた ($p < 0.005$)。以上より、肝硬変患者血清中に、インスリン受容体結合後、糖輸送促進作用を阻害する活性が存在していた。一方、インスリン非刺激下あるいは刺激下GCRと血中インスリン値や他のインスリン拮抗ホルモン、血糖コントロールや肝機能の指標などとの間に相関関係は認められなかった。そこで、さらに物質の解明を試み、本阻害活性の熱安定性を 56°C 30分間熱処理、あるいは凍結融解処理により検討したところ、無処理血清の際みられたGCRの低下は認められず、インスリン作用阻害活性は失活した。また、LC患者血清をモルカットIIにて分子量分画しGCRを測定したところ、分子量1万未満の分画に阻害活性を認めた。以上の結果より肝硬変患者血清中における糖輸送阻害物質は熱に不安定であり、比較的低分子領域の物質であると推定された。

以上本論文は従来の視点とは異なり、血清中に存在するインスリン作用阻害物質から肝硬変患者にみられるインスリン抵抗性の成因を解明したものであり、今後肝硬変のみならず、インスリン非依存性糖尿病をはじめ種々の疾患にみられるインスリン抵抗性を説明する上で貴重な成績と評価された。