

犬におけるインスリン抵抗性と糖尿病発症に関する  
メタボローム研究

(Metabolome study on canine insulin resistance and diabetes onset)

学位論文の内容の要旨

獣医生命科学研究科獣医学専攻博士課程 平成 24 年入学

野澤 聡司

(指導教員：田崎弘之)

犬の糖尿病は治療に一生涯のインスリン投与を必要とする、ヒトでは1型に分類されている糖尿病である。しかし、ヒトでは肥満が原因となり、相対的にインスリン作用が不足する2型糖尿病が主体であり、犬とヒトとでは糖尿病発症メカニズムが大きく異なっていると考えられている。そこで、本研究ではインスリン抵抗性に続き糖尿病を発症することが報告されている犬の副腎皮質機能亢進症（HAC）と、インスリン抵抗性が生じるものの糖尿病の発症が報告されていない犬の肥満の違いを比較することで犬における糖尿病発症の特性を解析することを目的とした。

本研究では、ポストゲノム研究の中で最もフェノタイプに近くホメオスタシスの破綻をより直接的に評価できる手法であり、代謝産物を対象とするメタボローム解析を主に用いた。

健常な犬では血清中インスリン増加に伴い血清中BCAAが低下したが、これはインスリン依存的にBCAAが細胞に取り込まれたことを示している。デキサメサゾンを追加した犬筋管様細胞では、細胞内のBCAAがコントロール群に対して有意に低値であったことから、インスリン抵抗性が高まっていたと示唆される。さらに、デキサメサゾンを追加した犬筋管様細胞では、糖取り込み能が抑制され、糖の異化作用が減少する傾向にあった。糖異化作用の減少は、健常な犬から単離した末梢血単核球にデキサメサゾンを追加した時の代謝産物の解析結果でも示されていた。一方、TNF- $\alpha$ を追加した犬筋管様細胞では、逆にインスリン感受性を増強する $\beta$ -アミノイソ酪酸が有意に高値を示し、生じたインスリン抵抗性を代償する作用が働いたと考えられる。また、HAC群とObesity群の血清中代謝産物をControl群と比較したところ、血清中BCAAが高値であった。これはどちらもインスリン抵抗性が生じていることを示唆しているが、HAC群では、Obesity群と比較してインスリン感受性低下の指標である血清中グルタミンの低下と、糖新生が亢進している傾向が見られた。

以上のように、HACで認められるが肥満では認められない、これらの代謝産物の違いは、犬のHACが糖尿病発症に至る一方、犬の肥満が糖尿病に至らない一因を示しており、犬における糖尿病の発症機序を解明していく上で有用な知見になると考えられる。