

研190


(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論文題目

Evidence for a deficient pancreatic β -cell response in a rat model of hyperthyroidism

(甲状腺ホルモン投与ラットにおける膵 β 細胞インスリン分泌能の低下)

氏名 福地 万里 印

【はじめに】 甲状腺中毒症では耐糖能障害がある。甲状腺中毒症での耐糖能障害の機序を明らかにするため、甲状腺ホルモンの膵ラ島インスリン分泌能に及ぼす影響をラットで検討した。甲状腺ホルモンのインスリン分泌能に及ぼす作用には慢性効果と急性効果がある。慢性効果として甲状腺ホルモン投与ラットでインスリン分泌能をみた。また、ラットの膵灌流実験で甲状腺ホルモンのインスリン分泌能に及ぼす急性効果をみた。

【方法】

- 1) 7週齢の雄性 Sprague-Dawley ラットにサイロキシン (T4) (100 あるいは 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を 2 週間毎日腹腔内投与し、甲状腺中毒ラットを作成した。また同量の vehicle を 2 週間投与し、これをコントロールラットとした。
- 2) 甲状腺中毒ラットおよびコントロールラットを用い、経口糖負荷試験、経静脈糖負荷試験、Steady-state blood glucose (SSBG) を施行した。
- 3) 膵臓を摘出し、灌流実験を行った。

- 4) 膵ラ島を単離し、proinsulin、甲状腺ホルモンレセプター (TR) $\alpha 1+cErb A\alpha 2$ 、TR $\beta 1$ の mRNA を RT-PCR 法を用いて測定した。
- 5) 膵臓を摘出し、Hematoxyline-Eosin 染色と免疫組織染色を行った。

【結果】




- 1) 甲状腺中毒ラット (T4 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与) ではコントロールにくらべ、血清 T3 値は上昇し、体重は減少した。甲状腺中毒ラットではコントロールにくらべ、血清 T4 値と空腹時血糖は上昇した。
- 2) 経口糖負荷試験では、コントロールにくらべ甲状腺中毒ラットでは血糖値は高かったが、インスリン分泌反応は低下していた。SSBG 値は差がなかった。
- 3) 甲状腺中毒ラット (T4 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与) の膵灌流実験では glucose と arginine に対するインスリン分泌応答が低下した。平均すると、甲状腺中毒ラットでは、glucose、arginine 刺激によるインスリン分泌はコントロールより 40.1%、

60.4% 減少した。コントロールラット腓灌流実験で、灌流液中に甲状腺ホルモンを添加すると、インスリン分泌能は低下した。

4) 腓ラ島での proinsulin の mRNA の発現レベルは甲状腺中毒ラットでは少なかった (0.45 ± 0.04 vs コントロール 0.61 ± 0.03 , $p < 0.05$)。TR $\alpha 1 + cErb A \alpha 2$ の mRNA 発現レベルは甲状腺中毒ラットではコントロールにくらべ減少したが、TR $\beta 1$ の mRNA レベルは変わらなかった。

5) 組織学的にみると甲状腺中毒ラットではコントロールにくらべ腓ラ島の面積は増加した。しかし免疫組織染色で判定した β 細胞の数は増加していなかった。また、インスリン陽性細胞に変化はみられなかった。

【結論・考察】甲状腺ホルモン投与ラットではグルコースに対する腓 β 細胞インスリン分泌能が低下していた。甲状腺中毒ラットでのグルコース応答性インスリン分泌能低下には甲状腺ホルモンの急性効果と慢性効果の両方が関与する。

報告番号	* 課程博 論文博	第 号	氏名	福地 万里
		平成 14 年 4 月 3 日		
論文審査委員	主査教授	小杉 忠誠		
	副査教授	龍下 修一		
	副査教授	石田 肇		
(論文題目)				
Evidence for a deficient pancreatic β-cell response in a rat model of hyperthyroidism				
(論文審査結果の要旨)				
研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準につき検討し、以下のような審査結果を得た。				
1. 研究の背景と目的				
<p>甲状腺中毒症では耐糖能障害がある。耐糖能障害にはインスリン抵抗性増加によるもの、インスリン分泌不全によるものなどがある。耐糖能障害はインスリン抵抗性増加によるものか、インスリン分泌不全によるものかは不明である。</p> <p>甲状腺ホルモンには慢性効果と急性効果がある。甲状腺中毒症により引き起こされる耐糖能障害が、慢性効果によるのか、急性効果によるのかも明らかではない。</p> <p>本研究では甲状腺ホルモン投与ラットの耐糖能障害がインスリン抵抗性増加によるものか、インスリン分泌不全によるものかを検討した。甲状腺ホルモンの慢性効果として甲状腺ホルモン投与ラットでインスリン分泌能をみている。また、ラットの腓灌流実験で甲状腺ホルモンのインスリン分泌能に及ぼす急性効果をみている。</p>				
2. 研究内容				
本研究で示された結果は以下の通りである。				

- 備考 1 用紙の規格は,A4とし縦にして左横書とすること。
 2 要旨は800字~1200字以内にまとめること。
 3 *印は記入しないこと。

- (1) 甲状腺中毒ラット (T4 600 μ g/kg投与) ではコントロールラットにくらべ、血清T3、T4値は上昇し、体重は減少した。甲状腺中毒ラットではコントロールにくらべ、空腹時血糖は上昇した。
- (2) 経口糖負荷試験では、コントロールにくらべ甲状腺中毒ラットでは血糖値は高かったが、インスリン分泌反応は低下していた。経静脈糖負荷試験では、血糖値は変わらなかったが、コントロールにくらべ、甲状腺中毒ラットではインスリン分泌反応が低下した。Steady-state blood glucose(SSBG)値は差がなかった。
- (3) 甲状腺中毒ラット (T4 600 μ g/kg投与) の腓灌流実験では、20 mM glucose と10 mM arginineに対するインスリン分泌応答が低下した。平均すると、甲状腺中毒ラットでは、glucose、arginine刺激によるインスリン分泌はコントロールより 40.1%、60.4%減少した。コントロールラット腓灌流実験で、灌流液中に甲状腺ホルモンを添加すると、インスリン分泌能は低下した。
- (4) 膵ラ島での proinsulinの mRNAの発現レベルは甲状腺中毒ラットでは少なかった (0.45 \pm 0.04 vs. コントロール 0.61 \pm 0.03, $p < 0.05$)。甲状腺ホルモンレセプター (TR) $\alpha 1 + cErb A\alpha 2$ のmRNA発現レベルは甲状腺中毒ラットではコントロールにくらべ減少したが、TR $\beta 1$ の mRNAレベルは変わらなかった。
- (5) 組織学的にみると甲状腺中毒ラットではコントロールにくらべ膵ラ島の面積は増加した。しかし、インスリン陽性細胞に変化はみられなかった。

3. 研究の成果と意義

甲状腺投与ラットではインスリン抵抗性はみられず、グルコースに対する膵 β 細胞インスリン分泌能が低下していた。

また、甲状腺ホルモン投与ラットでもコントロールラットの甲状腺ホルモン灌流液内添加でもインスリン分泌の低下がみられた。甲状腺中毒ラットでのグルコース応答性インスリン分泌能低下には甲状腺ホルモンの慢性効果と急性効果の両方が関与していた。

甲状腺ホルモンがインスリン分泌能を低下させる機序を解明した論文はない。また、膵ラ島を実際に取り出して甲状腺ホルモンレセプターの mRNAを測定を証明した論文はなく、国際的水準にある研究と判定した。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は,A4とし縦にして左横書とすること。
 - 2 要旨は800字~1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。