Title	Liver-specific G0S2 expression exacerbates hepatic insulin resistance in high fat induced insulin resistance rats(内容要旨)
Author(s)	菅谷, 芳幸
Citation	
Issue Date	2014-03-25
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/602
Rights	This is the pre-peer reviewed version of the following article: [J Diabetes. 2017 Aug;9(8):754-763], which has been published in final form at [https://doi.org/10.1111/1753-0407.12482]. This article may be used for non-commercial purposes in accordance with Wiley Terms and Conditions for Use of Self-Archived Versions.
DOI	
Text Version	ETD

論文内容要旨

氏名	菅谷 芳幸
学位論文題名	Liver-specific G0S2 expression exacerbates hepatic insulin resistance in high fat induced insulin resistance rats. (肝臓における G0S2 の過剰発現は、高脂肪餌誘発性インスリン抵抗性モデルラットにおいて肝臓でのインスリン抵抗性を増悪させる)
【目的】 G0/G1 switch gene 2 (G0S2) 蛋白は細胞周期に関する蛋白として発見されたが、近年は脂肪分解酵素の一つである adipose triglyceride lipase (ATGL) を抑制する作用が報告され、脂質代謝における調節因子の一つとして注目されている。しかし、G0S2 蛋白の糖代謝に対する影響については十分解明されていない。本研究ではアデノウイルスで G0S2 蛋白を肝臓に過剰発現させ、肝臓での G0S2 蛋白がインスリン感受性に及ぼす影響及び作用機序について検討した。 【方法】 6 週齢、雄、Wistar ラットを通常餌、高脂肪餌 (60%) で 3 週間飼育後、G0S2 蛋白を過剰発現するアデノウイルス (Ad-G0S2)、コントロールウイルス (Ad-GFP) を投与した。通常餌+Ad-GFP 群、通常餌+Ad-G0S2 群、高脂肪餌+Ad-GFP 群、高脂肪餌+Ad-G0S2 群の 4 群で、アデノウイルス投与 1 週間後に、0.5g/kg 経静脈的ブドウ糖負荷試験と高インスリン正常血糖クランプ検査にて、耐糖能及びインスリン感受性を評価した。高インスリン正常血糖クランプ検査後、肝臓、骨格筋、脂肪組織でインスリンシグナルをウェスタンブロット解析した。 【結果】 通常餌群で Ad-G0S2 投与の有無により、体重、空腹時血糖値に有意差は認めなかった。高脂肪餌群でも同様であった。経静脈的ブドウ糖負荷試験では、通常餌群で Ad-G0S2 投与により血糖値の有意な変化は認められなかったが、高脂肪餌群ではコントロールと比較して負荷後 15 分の血糖値が 244.9 mg/dl から 283.3 mg/dl と有意に上昇し ($P<0.05$)、耐糖能の悪化が認められた。高インスリン正常血糖クランプ検査では、高脂肪餌+Ad-G0S2 群で、コントロールと比較して、GIR が約 15% 有意に減少し、全身のインスリン抵抗性の増悪を認めた。IS-GDR は有意な差を認めなかったが、cHGO は約 30% 有意に増加し、肝臓でのインスリン抵抗性の悪化を認めた。Akt のセリンリン酸化については、高脂肪食+Ad-G0S2 群の肝臓でのみコントロールと比較して有意な減少を認め、通常餌群の肝臓、骨格筋、白色脂肪組織、高脂肪食群の骨格筋、白色脂肪組織では有意な変化は認めず、高インスリン正常血糖クランプ検査の結果と一致していた。Oil red O 染色法にて脂肪肝の程度を評価したところ、通常餌群では Ad-G0S2 投与の有無で脂肪沈着に有意な差を認めなかったが、高脂肪餌+Ad-G0S2 群ではコントロールと比較して 2.5 倍の脂肪沈着増加を認め、脂肪肝の悪化を認めた。 【結論】 高脂肪負荷によるインスリン抵抗性状態では、肝臓での G0S2 蛋白の発現は、脂肪肝を増悪させ、肝臓でのインスリン抵抗性を増悪させることが明らかになった。脂肪肝を伴ったインスリン抵抗性状態では、G0S2 がインスリン抵抗性の増悪因子となる可能性が示唆された。	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。