

学位授与番号	医博甲第1055号
学位授与年月日	平成4年7月31日
氏名	篁 俊成
学位論文題目	スルフォニル尿素剤およびビグアナイド剤の脂肪細胞分化に及ぼす影響 —培養3T3-L1前脂肪細胞を用いての検討—
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

スルフォニル尿素剤 (SU剤) は肥満インスリン非依存性糖尿病患者における体重増加を助長する性質を有する一方、ビグアナイド剤には逆に体重減少効果があることが報告されているが、その機序は不明である。本研究では培養3T3-L1前脂肪細胞を用いて、両薬剤が脂肪細胞の分化に与える影響を検討した。

飽和状態の培養3T3-L1前脂肪細胞をデキサメサゾン、インブチルメチルキサンチン、インスリンで2日間処理し分化を誘導すると同時に、種々の濃度のトルブタミド、グリベンクラミド、ブフォルミンを単独又は併用で培地に加え培養した。Oil Red O染色により評価した中性脂肪顆粒の蓄積はトルブタミド、グリベンクラミドで処理した細胞で顕著であり、SU剤とブフォルミンの併用群で最低であった。SU剤による分化促進作用はインスリンの存在下でのみ認められた。細胞内中性脂肪含量はトルブタミド、グリベンクラミド処理により各々コントロールの2.3倍、2.6倍に増加したが、それらはブフォルミンにより各々54%、30%抑制された。一方ブフォルミン単独処理では有意な変化は認められなかった。脂肪細胞分化の指標としてグリセロール-3-リン酸脱水素酵素 (GPDH) 活性を測定した。トルブタミド、グリベンクラミドは容量依存性にGPDH活性を上昇せしめ、各々500  $\mu$ M、50  $\mu$ Mで比活性は最大に達した。分化誘導6日目におけるGPDH活性はトルブタミド、グリベンクラミド処理により各々コントロールの3.5倍、3.7倍に上昇した。SU剤によるGPDH活性増大はより早くプラトーに達することから、SU剤は細胞の分化過程を短縮すると考えられた。ブフォルミンは単独ではGPDH活性に影響を及ぼさなかったが、トルブタミド、グリベンクラミドによるGPDH活性の上昇を各々75%、60%抑制した。オリゴヌクレオチドプローブを用いたノーザンブロットハイブリダイゼーションでは、SU剤はGPDH mRNAの発現を増大せしめ、これはブフォルミンによって抑制された。

以上の結果よりSU剤は3T3-L1細胞の分化および脂肪合成を分化過程の早期より促進することがわかった。また、ビグアナイド剤は単独では脂肪蓄積に対し作用を示さないものの、SU剤による脂肪蓄積促進を抑制することが示された。本研究はSU剤およびビグアナイド剤の脂肪細胞分化に与える影響とその機序を明らかにした点で内分泌学上価値ある労作と評価された。