

## 28S-am01

マウス個体でのリピッドホスファターゼSHIP2過剰発現による血糖調節機構の異常

○添田 義行<sup>1</sup>, 恒枝 宏史<sup>1</sup>, 大下 諒<sup>1</sup>, 香川 正太<sup>1</sup>, 石原 元<sup>2</sup>, 和田 努<sup>1</sup>,  
笹岡 利安<sup>1</sup> (<sup>1</sup>富山大院薬 臨床薬理学, <sup>2</sup>西能みなみ病院)

【目的】糖尿病の発症には、脂肪、骨格筋および肝臓などのインスリン標的組織におけるインスリンシグナルの減弱が重要な要因となる。インスリンシグナルの負の制御因子として、我々のグループが同定したリピッドホスファターゼ SHIP2 が存在する。実際、SHIP2 欠損マウスでは、耐糖能が亢進している。また、2 型糖尿病病態を示す db/db マウスのインスリン標的組織においては、SHIP2 発現が増大している。しかし、マウス個体における SHIP2 の過剰発現が糖尿病の発症にどの程度寄与するかは不明である。そこで本研究では、SHIP2 全身過剰発現(Tg)マウスを用いて、マウス個体の SHIP2 過剰発現が糖代謝およびインスリン作用に与える影響を検討した。【方法】マウス SHIP2 cDNA を発現ベクター pCAGGS に組み込み、マウス受精卵にマイクロインジェクションし、全身で SHIP2 を過剰発現するマウスを作製した。そして、SHIP2-Tg マウスに糖負荷試験およびインスリン負荷試験を行った。さらに、ウェスタンブロット法により、糖代謝を調節する Akt リン酸化を検討した。また、肝臓における糖新生酵素群(G6Pase、PEPCK)の発現をノーザンブロット法で検討した。【結果】野生型マウスと比較し、SHIP2-Tg マウスでは体重が著明に増加した。糖負荷試験においては、SHIP2-Tg マウスで血糖値と血清インスリン値が有意に増加した。インスリン負荷試験においても、SHIP2-Tg マウスで血糖降下の程度が減少した。また、SHIP2-Tg マウスの脂肪、骨格筋および肝臓において、Akt リン酸化は有意に減少した。さらに、SHIP2-Tg マウスの肝臓において、G6Pase および PEPCK の mRNA は明らかに増加した。【考察】マウス個体における SHIP2 の過剰発現は、インスリン作用の減弱による糖代謝異常を引き起こすことが示された。このため、SHIP2 の発現異常は、糖尿病の発症を誘発すると考えられる。したがって、SHIP2 の阻害は、糖尿病に対する有効な治療法となる可能性が考えられる。