

[別紙2]

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 大須賀 淳一

本研究は、エネルギー代謝や熱産生、更にはステロイド合成や動脈硬化形成に関与すると想定されてきたホルモン感受性リパーゼ（HSL）の役割を明らかにするため、ES細胞を用いたジーンターゲティング法により HSL を欠損したマウスを作成し、*in vivo* での HSL 欠損の表現型解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. HSL の欠損は致死的ではなかった。HSL を欠損したマウス（HSLKO）の外見は正常であったが、雄マウスは乏精子症のため不妊であった。精巣の中性コレステロールエステル水解酵素（NCEH）活性は HSLKO では完全に欠損しコレステロールエステル含量も増加していた。精巣の精細管上皮は精子細胞の成熟障害のため 5-7 層に減少し空泡が認められた。しかし、ライディッヒ細胞の形態は正常で、血清テストステロン値も対照に比べ低値ではなかった。従って、HSL 欠損による乏精子症の原因は低ゴナドトロピン血症ではなく、精子の成熟に HSL が不可欠であることが示された。
2. 褐色脂肪組織（BAT）と白色脂肪組織（WAT）の NCEH 活性も HSLKO では欠損していた。HSL の欠損により BAT の脂肪細胞は 5 倍に、WAT の脂肪細胞は 2 倍になった。これは脂肪滴の中性脂肪の水解が、HSL の欠損により少なくとも部分的には障害されたことを示している。ただし、BAT の重量は 2 倍に増加したが WAT の重量は変わらなかった。脂肪細胞の大きさと脂肪組織の重量の乖離は、脂肪細胞が不均一な肥大様式を示すためであった。形態学的な変化にも拘わらず、HSLKO は肥満にはならず、寒冷暴露に対する熱産生も正常であった。これらの結果は、脂肪組織には中性

脂肪を水解し脂肪酸を生成する酵素 (TG リパーゼ) が HSL 以外にも存在することを示唆した。実際に、HSLKO の TG リパーゼ活性は WAT では 40%、BAT では 90%残存していた。更に、HSLKO の脂肪細胞の脂肪分解はイソプロテロールにより促進するので、この残存する TG リパーゼは HSL と同様にカテコラミンに対する感受性があると考えられた。

3. 血清コルチコステロンは野生型と HSLKO との間で差はなく、ACTH による刺激にも差は見られなかったので、副腎でのステロイド合成に HSL 欠損の影響はないと考えられた。
4. これまでの知見により、マクロファージの NCEH 活性はホルモン感受性である。発現量は少ないが、HSL の mRNA と蛋白はマクロファージにも確認されている。マクロファージの NCEH 活性は抗 HSL 抗体で抑制されるので、HSL はマクロファージの NCEH の主要なものと考えられてきた。しかし、予想に反しマクロファージの NCEH 活性は野生型と同等であった。この結果は、マクロファージには HSL とは異なる NCEH 活性を有する酵素が存在する可能性を示唆する。

以上、本論文は HSL 欠損の表現型を初めて明らかにした。HSL は精子細胞の成熟に不可欠であるが、ステロイド合成に必須のものではなかった。精子形成でのエネルギー代謝の重要性が確認された。また、本研究以前は HSL は単一と考えられてきたが事実はそうではなかった。HSL は脂肪細胞内の中性脂肪を水解する唯一のものではなかった。この残存する TG リパーゼの同定は、脂肪分解機構や肥満の病態の解明に貢献するものと期待される。更に、マクロファージには HSL とは異なる NCEH 活性を有する酵素が存在することが示唆された。この酵素の同定は動脈硬化の治療の観点から重要と考えられる。本研究は HSL の新たな機能を提示し、細胞内リパーゼの研究に重要な貢献を果たすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。