

## 論文の内容の要旨

論文題目 : Absence of hormone-sensitive lipase (HSL) inhibits obesity and adipogenesis in *Lep<sup>ob/ob</sup>* mice; impact of HSL on genetical obesity.

和訳: ホルモン感受性リパーゼ (HSL) 遺伝子欠損は *ob/ob* マウスの肥満と脂肪細胞形成を抑制する; HSL の遺伝的肥満モデルにおける役割

指導教官 門脇 孝教授

東京大学大学院医学系研究科

平成13年4月入学

医学博士課程

内科学専攻

氏名 関谷 元博

ホルモン感受性リパーゼ (HSL) は脂肪組織をはじめとする多くの組織においてトリアシルグリセロール (TG) やコレステロールエステル (CE) の水解に中心的な役割を果たしている。レプチン欠損 *Lep<sup>ob/ob</sup>* マウスは代表的遺伝的肥満モデルマウスである。肥満モデルにおける HSL の役割を明らかにするため我々は発生工学的アプローチを用いてレプチン/HSL 二重欠損マウス (*Lep<sup>ob/ob</sup>/HSL<sup>-/-</sup>*) を作成した。

驚くべきことに同マウスは *Lep<sup>ob/ob</sup>* マウスに比較して体重増加が抑制され (26%)、摂食量および脂肪組織重量の減少 (58%) が認められた。*Lep<sup>ob/ob</sup>/HSL<sup>-/-</sup>* マウスは白色脂肪組織において脂肪前駆細胞の著名な蓄積を認め、脂肪前駆細胞特異的遺伝

子群(C/EBP $\beta$ 、ADRP)の発現は亢進し、成熟脂肪細胞特異的遺伝子群(C/EBP $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 、ADD-1/SERBP-1)の発現は低下していた。

*Lep<sup>ob/ob</sup>/HSL<sup>-/-</sup>*マウスは *Lep<sup>ob/ob</sup>* に比して摂食量が減少し(19%)、視床下部レベルでのNPY、AgRPといった摂食促進ニューロペプチドの発現が低下していた。HSLの発現は視床下部レベルでも確認され、遊離脂肪酸の視床下部レベルでの低下が寄与している可能性が考えられた。

*Lep<sup>ob/ob</sup>* マウスは高インスリン血症を呈する2型糖尿病のモデルマウスとしても知られているが、*Lep<sup>ob/ob</sup>/HSL<sup>-/-</sup>*マウスは *Lep<sup>ob/ob</sup>* マウスに比して食後高血糖を呈し、血中インスリン濃度は低下していた。膵 $\beta$ 細胞でもHSLが発現していることが知られており、HSL欠損によるインスリン分泌反応の障害が考えられたため、膵頭単離実験を行ったところ、単離膵頭レベルでもグルコース刺激に対するインスリン分泌反応は低下していた。また *Lep<sup>ob/ob</sup>/HSL<sup>-/-</sup>*マウスでは *Lep<sup>ob/ob</sup>* マウスに比して単離膵頭レベルでのトリアシルグリセロール含量が著明に増加していた。また *Lep<sup>ob/ob</sup>* マウスは高インスリン血症に伴って膵頭の肥大が生じることが知られているが、HSL欠損によってその肥大は減弱しており、膵頭細胞の増殖が抑制されていた。

*Lep<sup>ob/ob</sup>* マウスは脂肪肝のモデルマウスでもあるが、HSL単独欠損マウスでは若干の肝臓におけるコレステロールエステルの蓄積が認められたが、レプチン

/HSL 二重欠損マウスでは著名に肝臓にコレステロールエステルが蓄積していた。肝臓における酵素活性を検討したところ、トリアシルグリセロール水解(TGL)活性は HSL 欠損によって影響を受けなかったが、コレステロールエステル水解(CEH)活性は HSL 欠損によって減弱しており、HSL が肝臓においてもコレステロールエステラーゼとして働いていることが示唆された。

レプチン/HSL二重欠損マウスは上記のとおり脂肪細胞形成、摂食行動、膵 $\beta$ 細胞におけるインスリン分泌、肝臓でのコレステロールエステラーゼといった領域における HSL の新たな機能を明らかにした。