

審査の結果の要旨

氏名 関谷 元博

本研究はトリグリセライドやコレステロールエステル等の中性脂質の水解に重要な役割を果たしているホルモン感受性リパーゼ(HSL)の肥満症における役割を *in vivo* で明らかにするため、代表的な肥満モデルマウスであるレプチン欠損 *ob/ob* マウスと HSL 遺伝子欠損マウスを交配することにより、両遺伝子欠損マウスを作成、表現形を解析した。

1. 両遺伝子欠損マウスは *ob/ob* マウスに比較して体重増加が抑制され、脂肪組織重量が著明に減少していた。組織学的には間質に小細胞の著名な集積を認め、組織染色にてこれらは脂肪前駆細胞であると考えられた。これら小細胞は細胞増殖能の亢進は認められず、また遺伝子発現も脂肪細胞分化が障害されているパターンであったため、HSL 欠損によって脂肪細胞分化障害が起こり、間質に前駆細胞が集積したものと考えられた。この分化障害が脂肪組織重量減少の一因であると考えられた。
2. 両遺伝子欠損マウスでは *ob/ob* マウスに見られる摂食の亢進が減弱しており、摂食量の減少が体重減少の一部を担っているものと考えられた。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 は副腎においても発現し、コルチコステロン合成の一部を担っているが、両遺伝子欠損マウスでは血清コルチコステロン濃度は *ob/ob* マウスと同程度であり、副腎不全から摂食抑制が生じているのではないと考えられた。HSL は視床下部レベルでも発現していることが、本研究によって新たに明らかにされ、視床下部レベルでの脂肪酸代謝を通じて HSL が摂食に関与している可能性が考えられた。
3. エネルギー消費の評価として深部体温と酸素消費量の測定を行ったが、HSL 欠損による効果は認められなかった。摂食効率(摂食量あたりの体重増加率)は両欠損マウスで *ob/ob* マウスに比較して著明に減少していたため、体重増加の抑制は摂食量の減少だけでは説明がつか

ず、脂肪分化障害等の機序も体重減少に寄与しているものと考えられた。

4. HSL は膵臓 β 細胞でも発現していることが知られているが、両欠損マウスでは ob/ob マウスに比較して摂食後により高血糖であり、血清インスリン濃度は低下していた。インスリン分泌能の低下が考えられたため、コラゲナーゼにより膵島単離実験を行った。単離膵頭レベルでもグルコース応答性のインスリン分泌は低下しており、両欠損マウスでは膵島におけるトリグリセライドの蓄積が認められた。両遺伝子欠損マウスの膵島は ob/ob マウスに比べてサイズの縮小が認められ、細胞増殖能が低下していた。
5. HSL は肝臓では遺伝子発現が微弱なため、機能していないものと考えられてきたが、両遺伝子欠損マウスでは肝臓にコレステロールエステルの著明な蓄積が認められ、蛋白レベルの解析でも肝臓における HSL の発現を確認した。HSL 欠損によって肝臓でのトリグリセライド水解活性は影響されなかったが、コレステロールエステル水解活性は減弱していた。HSL は肝臓においてはコレステロールエステラーゼとして働いていることが明らかにされた。

以上、本論文は脂肪細胞分化、摂食、膵 β 細胞でのインスリン分泌、肝臓でのコレステロールエステラーゼといった領域での HSL の新しい機能を明らかにした。肥満症・2型糖尿病の急増が大きな医学界の問題となっている現代において、これら HSL の肥満症における新しい役割を明らかにしたことは重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。