

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 庄 嶋 伸 浩

本研究は肥満とインスリン抵抗性において重要な役割を演じていると考えられるレジスチンの役割を明らかにするため、マウス 3T3-L1 培養脂肪細胞およびマウス脂肪組織において、糖代謝に影響するホルモンによるレジスチンの発現調節の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 抗レジスチン抗体は、COS-7 細胞に発現させた Flag タグ融合レジスチンを特異的に認識した。レジスチンは、還元状態で単量体であるが、非還元状態で多量体を形成した。
2. 3T3-L1 脂肪細胞をインスリンで刺激すると、レジスチン mRNA と蛋白はともに有意な減少を認めた。一方で、糖刺激では、レジスチンの有意な増加を認めた。
3. デキサメサゾン投与により、刺激時間・刺激濃度依存的に、レジスチンの mRNA 量と蛋白量は 3T3-L1 脂肪細胞において著明に増加した。
4. この結果は、マウス脂肪組織においても確認された。インスリン抵抗性を呈したデキサメサゾン投与マウスの脂肪組織において、レジスチンの mRNA 量と蛋白量は有意な増加を認めた。レジスチンのプロモーター領域におけるグルココルチコイド応答配列の存在は不明だが、ステロイド誘発性糖尿病へのレジスチンの関与が強く示唆された。
5. インスリン抵抗性に関わる TNF α の刺激開始数時間から、3T3-L1 脂肪細胞におけるレジスチンは、著明な減少を認めた。実際のマウス脂肪組織において、TNF α によるレジスチン発現抑制は認められないが、脂肪細胞肥大化

そのものの影響が、TNF α 刺激の影響を上回ることで原因と考えられた。

6. チアゾリジン系薬剤は脂肪細胞小型化を促し、インスリン抵抗性を改善する。トログリタゾンによる刺激で、3T3-L1 脂肪細胞におけるレジスチンが著明に減少した。この結果は、最近の遺伝子改変マウスの解析により明らかとなってきた、レジスチンのインスリン抵抗性惹起因子としての役割に、よく合致していた。

7. エピネフリンは α または β アドレナリン受容体を介して脂肪分解に関与するが、3T3-L1 脂肪細胞においては、エピネフリンによりレジスチンは有意な減少を認めた。また、成長ホルモン投与においては、脂肪細胞でレジスチンの発現は有意な減少を認めた。

8. 最後に、同時刺激によるレジスチンの発現を検討した。グルココルチコイドとインスリンの同時刺激により、未刺激のコントロールと同程度となった。また、TNF α は糖やグルココルチコイドと同時に刺激すると、著明に減少させた。

以上、本論文はマウス脂肪組織において、様々なホルモンや薬剤によるレジスチンの発現調節の解析から、レジスチンが特にグルココルチコイドによるインスリン抵抗性に関与すること、さらにメタボリックシンドロームの形成に関与する可能性を明らかにした。本研究はこれまで未知に等しかった、レジスチンの調節機構の解明に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。