

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 稲葉 寿 守

本研究は高血糖、高インスリン血症および高脂血症を発症するインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)モデル動物である KK マウスの変異マウス(KK/Snk マウス)の解析から同定された新規脂質制御因子である Angiopoietin-like 3 (Angptl3)の脂質代謝への関与について解析を試み、次に核内受容体 Liver X-receptor (LXR) ligand の作用により発症させられる高中性脂肪血症の原因解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. マウスあるいはヒト Angptl3 遺伝子を KK/Snk マウスに過剰発現させると、血中の中性脂肪(TG)値の著明な上昇が認められ、血中リポ蛋白プロファイルの解析の結果、TG 含有量に富む超低比重リポ蛋白(VLDL)の画分の増加に起因していることが示された。
2. Angptl3 遺伝子の過剰発現による TG 上昇の原因として、以下の二つの理由が推定された。すなわち、①肝臓からの VLDL-TG の分泌が亢進している可能性と、②血中からの VLDL-TG の消失速度が遅くなっている可能性である。肝臓からの VLDL-TG 分泌速度を野生型 KK マウスと KK/Snk マウスで比較して結果、VLDL-TG の分泌速度について両者に違いが無いことが示された。そこで、つぎに血中からの VLDL-TG 消失速度におよぼす Angptl3 の影響について³H 標識 TG を含む VLDL を用いて消失速度を検討した結果、KK/Snk マウスにおいては野生型 KK マウスに比べて VLDL の消失速度が著しく亢進していることが示された。また、VLDL 粒子自体の血中からのクリアランスもわずかながら KK/Snk マウスで亢進していることも示された。すなわち、KK/Snk マウスにおける Angptl3 の欠損は、VLDL の血中からの消失を亢進させることにより、血中の TG を低下させていたことが示された。

3. 血中の VLDL は、毛細血管の内皮細胞表面に存在するリポ蛋白リパーゼ(LPL)によって TG が加水分解を受けて異化される。そこで、Angptl3 が LPL に対して阻害活性を有するかについて検討した結果、Angptl3 蛋白は濃度依存的に LPL 活性を阻害することが示された。以上の結果から、Angptl3 蛋白は LPL 活性を阻害することにより血中での VLDL の異化を抑制し、血中脂質、特に TG を上昇させていることが示された。
4. ヒト Angptl3 遺伝子のプロモーター領域には、DR4 element と呼ばれる LXR 結合配列が存在しており、LXR ligand (T0901317)はヒト hepatoma 細胞株(HepG2)において、Angptl3 遺伝子のプロモーターを活性化して同蛋白の培養液中への分泌を増加させることが示された。
5. マウス(C57BL/6J)に T0901317 を投与すると、肝臓への TG 蓄積と高 TG 血症が誘発されることが示された。この時、肝臓での Angptl3 mRNA 発現と血中 Angptl3 蛋白レベルも顕著に増加することが示された。しかしながら、Angptl3 蛋白が欠損している *hypl* 変異マウス (C57BL/6J-Angptl3^{hypl})では、T0901317 を投与しても血中 TG レベルは変化しないことが示された(肝臓への TG 蓄積は同等に起こる)。肝臓の脂肪酸合成酵素の発現制御に関与する SREBP-1c や FAS の mRNA 発現を調べてみると、いずれの遺伝子も LXR ligand を投与した両方のマウスで顕著に増加することが示された。LXR ligand による血中 TG の上昇は、LPL 活性を抑制している Angptl3 蛋白の増加の結果であると推察された。

以上、本論文は新規脂質制御因子である Angptl3 の脂質代謝に対する作用の検討から、血中 TG を水解する酵素である LPL の活性を抑制することで血中 TG レベルを調節している蛋白であることを明らかにした。さらに、LXR ligand により引き起こされる高 TG 血症の原因が肝臓における Angptl3 発現誘導に起因することも明らかにした。本研究はこれまで不明な点が多かった血中 TG レベルの調節解明、および核内受容体 LXR による脂質代謝制御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。