

審査の結果の要旨

氏名 栗澤 元晴

本研究は、アディポネクチンの抗糖尿病、抗動脈硬化作用の新たなメカニズムとして、脂肪酸合成系に対する作用を明らかとする目的で、遺伝子改変マウス、及び培養細胞の系を用いて、アディポネクチンによる SREBP1c 制御、及びそのメカニズムを検討したものであり、以下の結果を得ている。

1. アディポネクチンの腹腔内投与により血中アディポネクチンを補充すると、*db/db* マウス肝臓の SREBP1c の発現が抑制され、その下流で制御される SCD-1, ACC-1 などの脂肪酸合成系酵素の遺伝子発現も低下した。肝細胞系の培養細胞である Fao 細胞においても、アディポネクチンは SREBP1c 及びその下流である FAS, ACC-1 の mRNA 発現を有意に低下させた。更にプロモーターアッセイによって、アディポネクチンが SREBP1c 遺伝子のプロモーター活性を有意に抑制することが示され、アディポネクチンが SREBP1c の転写活性を介して SREBP1c の発現を直接抑制することが示された。
2. siRNA を用いた実験で、アディポネクチン受容体 AdipoR1 の発現抑制は肝臓の SREBP1c の発現を増加させ、AdipoR2 の発現抑制は SREBP1c の変化させなかった。マウスの初代培養肝細胞においても AdipoR1 及び AdipoR1, R2 両者の発現抑制により SREBP1c の発現は上昇したが、AdipoR2 単独の発現抑制では SREBP1c の発現に変化は認められなかった。更に、AdipoR1 の発現抑制下ではアディポネクチンによる SREBP1c 発現抑制作用が減弱した。以上から、アディポネクチンによる SREBP1c の抑制作用は、AdipoR1 を介したものであることが示された。
3. *db/db* マウスにアディポネクチンの連日投与を行うと、わずか 2 週間の投与で肝中性脂肪含量は緩やかな低下傾向を示した。この時肝臓の SREBP1c 及び SCD-1 の発現は低下しており、アディポネクチンの投与が脂肪酸合成の低下を介して脂肪肝を改善しうることを示された。
4. AMPK の優性阻害変異体を肝臓で発現させると、AMPK のリン酸化フォームは有意に減少し、実験系として相応しいものと考えられた。アディポネクチンによる SREBP1c の抑制における AMPK の関与の検討を今後行っていく必要がある。

以上、本論文はアディポネクチンの持つ抗糖尿病作用、抗動脈硬化作用の新たなメカニズムとして、アディポネクチンが脂肪酸合成を抑制することを初めて示し、糖尿病、メタボリック症候群のメカニズムの解明及び治療戦略の開発において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。