

審査の結果の要旨

氏名 小林 正稔

本研究は、インスリン抵抗性下において膵島細胞の代償性増殖にはたらく因子の網羅的発現解析でCyclin A2を見出したことを契機とし、Cyclin A2の制御因子の一つとして近年報告されたWilms' tumor 1-associating protein (Wtap) に着目し、これらの因子の肥満・糖尿病への関わりについて、肥満モデルマウスおよびWtap遺伝子改変マウスを用いて、膵島細胞、脂肪組織、肝臓、骨格筋などの糖代謝臓器における解析を行い、以下の結果を得ている。

1. 肥満モデルマウスであるob/obマウスの膵島細胞においてCyclin A2ならびにWtapの発現の増加を認め、さらにWtapは白色脂肪組織 (WAT) においても発現が上昇していた。
2. Wtapヘテロ欠損マウスは野生型に比し体重および体脂肪率が小さく、その差は高脂肪食でより著明であった。またWtapヘテロ欠損マウスは高脂肪食で惹起される脂肪肝が著明に抑制されていた。
3. 現在までの解析ではWtapヘテロ欠損マウスの膵β細胞が減少している可能性は否定できなかったが少なくとも本実験の条件下においては耐糖能を悪化させる影響は認められず、Wtapヘテロ欠損マウスは野生型と比較してインスリン負荷試験においてインスリン感受性が高く、経口ブドウ糖負荷試験において良好な耐糖能を示した。
4. インスリンシグナル伝達試験を施行すると、Wtapヘテロ欠損マウスでは肝臓および骨格筋におけるインスリン受容体シグナル伝達の亢進が認められた。
5. Wtapヘテロ欠損マウスは、高脂肪食下で中性脂肪・総コレステロールおよび遊離脂肪酸 (FFA) が野生型と比較して有意に低値であった。
6. Wtapヘテロ欠損マウスの脂肪細胞は、普通食下および高脂肪食下ともに野生型と比較して有意に小型であった。
7. Wtapヘテロ欠損マウスは、高脂肪食下におけるmonocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) の血中レベルの上昇が有意に抑制されていた。
8. 高脂肪食を負荷したWtapヘテロ欠損マウスのWATにおいて、マクロファージ特異的分子マーカーF4/80の陽性細胞数が野生型と比較して有意に抑制されており、別のマクロファージ特異マーカーであるCD68、MMP-12の発現も有意な低下を認め、マクロファージの脂肪組織への浸潤の抑制が示唆された。
9. 高脂肪食負荷により野生型マウスの肝臓ではF4/80陽性細胞が多数認めら

れるのに対して、*Wtap*ヘテロ欠損マウスの肝臓ではこれが有意に抑制されており、CD68およびMMP-12の発現も有意な低下を認めた。またMCP-1、TNF α 、IL-1 β の発現も有意に低下していた。

すなわち以上の結果から、*Wtap*ヘテロ欠損マウスは肥満・糖尿病・脂肪肝に抵抗性であることが示された。さらにそのメカニズムの少なくとも一部として、脂肪細胞の小型化、脂肪組織へのマクロファージ浸潤の抑制、血中MCP-1およびFFA濃度の低下、肝臓における脂肪蓄積の抑制と肝臓マクロファージ特異マーカーの減少が寄与していることが示唆された。

この研究により、*Wtap*が肥満・糖代謝へ関与しうるということが初めて明らかにされた。またこの研究は肥満・糖尿病の増悪因子候補として新たに*Wtap*を見出したものでもあり、これらの研究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た。