

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 高 梨 幹 生

本研究は、脂肪組織において中性脂肪を分解する主要な酵素の1つであり、インスリンにより活性を制御されているホルモン感受性リパーゼ(HSL)の新たな機能を探り、インスリン枯渇条件下で生じる高脂血症やケトアシドーシスの成因を明らかにして、新たな治療法の可能性を探ることを目的としたものである。ストレプトゾトシンを投与してインスリン枯渇条件にしたHSL欠損マウスを用いた初めての研究であり、下記の結果を得ている。

1. ストレプトゾトシンによりインスリンを枯渇させ糖尿病を誘発すると、野生型マウスでは白色脂肪組織重量が約90%も減少するのに対し、HSL欠損マウスではその減少量は約50～60%に留まった。組織標本像では野生型マウスでは脂肪細胞の細胞径が約40%も減少し、著しく小型化していたのに対し、HSL欠損マウスでは細胞径の減少は約20%に留まった。HSLは脂肪組織においてジアシルグリセロール(DG)を分解する唯一のリパーゼであることが知られているが、HSL欠損マウスではDGを分解できないため、貯蔵脂肪の利用が滞り組織重量が保たれることが確認された。
2. ノーザンブロットの結果からは、HSL欠損マウスの脂肪組織では、HSLと並び脂肪組織における主要なリパーゼであるadipose triglyceride lipase(ATGL)の発現が低下していることが示された。HSL欠損マウスのストレプトゾトシン投与群で脂肪組織重量が保たれるのは、単にHSLが欠損しているだけでなく、ATGLの発現が低下していることが関与している可能性が示された。
3. インスリンを枯渇させると野生型マウスでは中性脂肪が $80.2 \pm 3.8$  mg/dlから $305.0 \pm 123.6$  mg/dl と約3.8倍に増加したのに対し、HSL欠損マウスでは $96.8 \pm 29.5$  mg/dlから $177.5 \pm 6.6$  mg/dlと約1.8倍の増加に留まった。ケトン体の主要成分である $\beta$ ヒドロキ

シ酪酸も野生型マウスでは $135.2 \pm 9.0 \mu\text{mol/l}$ から $475.9 \pm 51.5 \mu\text{mol/l}$ と約3.5倍に増加したのに対し、HSL欠損マウスでは $133.6 \pm 20.4 \mu\text{mol/l}$ から $373.7 \pm 167.2 \mu\text{mol/l}$ と約2.8倍の増加に留まった。HSL欠損マウスでは中性脂肪やケトン体が野生型マウスに比べて低値に保たれており、インスリン依存状態における高脂血症やケトアシドーシスに対するHSLの関与が示唆された

4. インスリン枯渇下での遊離脂肪酸、中性脂肪、ケトン体の上昇は、脂肪重量が著しく減少した以降も数週間に渡って持続していた。これらの物質の上昇は脂肪組織に由来するだけでなく、その他の経路にも由来することが示唆され、その経路に対してもHSLが関与していることが示唆された。
5. インスリン耐性試験の結果からは、後半の血糖回復期において、野生型マウスに比べてHSL欠損マウスでは回復が遅れることが明らかとなった。前半の血糖減少期においては差異を認めないことから、野生型マウスとHSL欠損マウスではインスリン感受性に差異はないものの、HSL欠損マウスでは糖新生が少ないことが示唆された。ただしこの差異とストレプトゾトシン投与の有無との関係は明らかではなかった。

以上、本研究はこれまで報告例のなかった、HSL欠損マウスのインスリン枯渇条件下での脂質代謝・糖代謝について取り組んだものであり、HSL欠損マウスではインスリン枯渇条件下で脂肪重量が保持されること、遊離脂肪酸・中性脂肪・ケトン体が上昇しにくいことなどを明らかにした。インスリン依存状態の糖尿病患者のケトアシドーシスや脂質異常症の新たな治療法の開発に貢献すると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。