

## 審査の結果の要旨

氏名 高 沢 克 子

本研究は成熟脂肪細胞における PPAR $\gamma$  活性上昇が個体の脂肪量やインスリン感受性に果たす役割を検討するため、脂肪細胞分化後期に発現誘導される aP2 プロモーターを用いて脂肪組織特異的に S112A 変異を過剰発現させた恒常活性型トランスジェニックマウス(S112A マウス)を作製し解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. PPAR $\gamma$ 2S112A を過剰発現させたトランスジェニックマウスは野生型マウスと比べ、PPAR $\gamma$ 2 の発現が約 2-3 倍に増加し、PPAR $\gamma$  の下流の遺伝子発現が約 2 倍に上昇していることが示された。
2. 普通食下、S112A マウスの体重、白色脂肪組織重量、白色脂肪細胞の大きさ、血清の遊離脂肪酸、中性脂肪、アディポネクチン及びレプチンレベルは野生型マウスと同程度であった。また、インスリン感受性及び耐糖能も同程度であることが示された。
3. 高脂肪食下、S112A マウスの白色脂肪組織では、脂肪酸取り込み・合成にかかわるリポ蛋白リパーゼ(LPL), aP2 (FABP-4), ステアロイル-CoA デサチュラーゼ 1(SCD1)や脂肪酸酸化・脂肪分解にかかわるアシル-CoA オキシダーゼ(ACO), ホルモン感受性リパーゼ(HSL)の発現が野生型マウスに比し有意に上昇していたが、体重、白色脂肪組織重量、白色脂肪細胞の大きさ、血清の遊離脂肪酸、中性脂肪、アディポネクチン及びレプチンレベルは野生型マウスと同程度であった。また、インスリン感受性、耐糖能及び酸素消費量も同程度であることが示された。
4. PPAR $\gamma$  活性化能を有し、インスリン抵抗性改善薬として臨床的に使用されているチ

アゾリジン誘導体のひとつであるロシグリタゾンに対する反応性について高脂肪食下において検討したところ、ロシグリタゾン投与により S112A マウスの白色脂肪細胞の大きさは小型化し、血清の遊離脂肪酸、レプチンは低下、アディポネクチンレベルは上昇し、またインスリン抵抗性と耐糖能は改善されたが、それらの程度は野生型マウスと同じであることが示された。

以前、我々は PPAR $\gamma$ 活性の 50%低下は高脂肪食下の肥満や脂肪細胞肥大化、インスリン抵抗性出現を抑制することを報告したが、本研究は成熟脂肪細胞における約 2 倍の PPAR $\gamma$ 活性上昇は、肥満や脂肪細胞肥大化、インスリン抵抗性に影響を与えないことを明らかにした。これまで特に成熟脂肪細胞における PPAR $\gamma$ 活性上昇の個体レベルの報告はされておらず、PPAR $\gamma$ 活性の生理機能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。