

審査の結果の要旨

氏名 蔵野 信

本研究は、小腸・肝臓においてコレステロールを吸収する役割があると考えられている Niemann-Pick C 1 Like 1 Protein (NPC1L1)の肝臓における、脂質代謝、糖代謝に対する役割について、アデノウイルスを用いて肝臓に NPC1L1 を発現させることにより解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

- 1 . 肝臓での NPC1L1 の発現は、毛細胆管への局在がみられ、また、胆汁中のコレステロール濃度を減少させることが確認され、今回のモデルにおいて従来提唱されているヒト肝臓 NPC1L1 の胆汁中よりコレステロールを再吸収するという作用が再現できていると考えられた。
- 2 . コレステロール代謝に対する検討では、肝臓における NPC1L1 の発現は、血中コレステロール、特に LDL と HDL の間の大きさのリポ蛋白を出現させることがわかった。このリポ蛋白は、アポ蛋白 E、遊離コレステロールに富んでおり、ApoE rich lipoprotein と想定された。また、エゼチミブ (NPC1L1 の阻害薬) の投与により、その量が抑制された。またこの ApoE rich lipoprotein は、アガロース電気泳動において β -mobility を示し、この点において HDL に近いものである、ということがわかった。
- 3 . 中性脂肪代謝に対する検討では、肝臓での NPC1L1 発現により、血中中性脂肪値、VLDL 中性脂肪の低下が認められた。Tyloxapol を用いた VLDL production assay からは、VLDL 中性脂肪の肝臓からの分泌低下が示された。また、この機序としては、肝臓における Microsomal Triglyceride transfer Protein (MTP)の発現が低下していることが認められた。
- 4 . 糖代謝に対する検討では、肝臓での NPC1L1 発現により、空腹時血糖の低下、インスリン負荷後の血糖回復遅延が認められた。また、この機序としては、肝臓における Glucose 6 Phosphatase (G6pase)の発現が低下していることが示された。
- 5 . 肝臓での NPC1L1 発現により、MTP, G6Pase の発現が低下する機序として、肝臓での FoxO1 蛋白量が低下していることが考えられた。
- 6 . 肝臓でのコレステロールを増加させる他の経路として肝臓でのコレステロール合成を増加させるモデルにおいても、NPC1L1 によるコレステロール吸収増加と同様な現象が見られるかどうか、in vivo ではコレステロール合成系の酵素である lanosterol synthase (LSS)を発現亢進させたモデル、in vitro では HepG2 細胞に

HMG-CoA reductase inhibitor を加えてコレステロール合成を抑制させた場合と、メバロン酸を同時に加えてコレステロール合成を行わせた場合を比較するモデルにて検討したが、両モデルとも NPC1L1 発現により認められたような変化は認められなかった。

以上、本論文は、肝臓での NPC1L1 発現により、コレステロール代謝においては apoE rich Lipoprotein の出現、中性脂肪代謝においては VLDL 中性脂肪の低下、糖代謝においては糖新生の抑制という、コレステロール合成系などの他の肝臓でのコレステロール増加経路では認められない代謝変化をきたすことを明らかにした。本研究は、肝臓における NPC1L1 の新しい役割の発見とともに、肝臓におけるコレステロール増加経路の非等価性の可能性を提唱することより、肝臓におけるコレステロールハンドリング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。