

審査の結果の要旨

氏名 北嶋（内田） 晶子

本研究の目的は、セロトニン (5-Hydroxytryptamine, 5-HT) 受容体サブタイプ 2A (5-HT_{2A} receptor) のシグナリングカスケードが、脂肪組織のアディポネクチンとPAI-1の遺伝子発現を調節するかどうかを明らかにすることであり、下記の結果を得ている。

1. 3T3-L1脂肪細胞の脂肪分化過程において、アディポネクチンの遺伝子発現は、前脂肪細胞状態 (Day 0) から小脂肪細胞 (Day 10) に至るまでは上昇したが、その後Day 17に至る肥大化の過程では、低下した。一方、PAI-1の遺伝子発現量は脂肪分化、肥大化の過程において上昇し続けた。肥満・糖尿病モデルマウスの腸間膜脂肪組織のアディポネクチン遺伝子発現量は、野生型に比べて低下していた。脂肪組織のPAI-1発現量は上昇しており、肥満・糖尿病患者の脂肪組織の病態と同様であった。3T3-L1脂肪細胞の肥大化に伴うアディポカインの異常は、肥満・糖尿病マウスの脂肪組織の病態と類似していたことから、肥大化3T3-L1脂肪細胞は、肥満・糖尿病マウス脂肪組織の病態モデルとして使用できることが明らかになった。
2. 5-HT_{1A}, 1B, 1D受容体は脂肪の肥大化の過程では、その発現量は変化しなかったが、5-HT_{2A}受容体遺伝子の肥大脂肪細胞 (Day 17) における発現量は、小脂肪細胞 (Day 10) に比較して有意に増加していた。5-HT_{2A}受容体遺伝子発現量は、肥満・糖尿病マウス脂肪組織において上昇していた。これらのことから、5-HT_{2A}受容体シグナルカスケードが脂肪細胞のアディポネクチン、PAI-1発現を調節し、また肥大化脂肪細胞において5-HT_{2A}受容体発現が増加することが、アディポネクチン遺伝子発現の低下およびPAI-1遺伝子発現増加に寄与している可能性があることが示唆された。
3. 5-HT_{2A}受容体活性化剤は、3T3-L1脂肪細胞のアディポネクチン発現を低下させた。5-HT_{2A}受容体拮抗薬である、サルボグレラート、スピペロン、ケタンセリンはアディポネクチン発現を増加させた。また、5-HT_{2A}受容体の遺伝子発現をRNAiを用いて抑制することにより、アディポネクチンの遺伝子発現量は増加した。肥満・糖尿病モデルマウスに5-HT_{2A}受容体拮抗薬 (サルボグレラート) を投与することにより、アディポネクチン発現量が増加し、血中レベルも増加した。
4. 5-HT_{2A}受容体シグナルカスケードは、GqタンパクがPLC活性化を介して、細胞内カルシウム上昇、PKC, MAPKを活性化することが知られている。また、GPCRのGqに依存しない、MAPKの活性化機構があることも報告されている。MAPK活性化は、PPAR γ を非活性化する。Gqタンパクの活性化剤は、3T3-L1脂肪細胞のアディポネクチン遺伝子発現を低下させ、MAPK阻害剤はこの低下を改善した。更にPPAR γ 拮抗薬は、5-HT_{2A}受容体拮抗薬のアディポネクチン増加作用を抑制した。5-HT_{2A}受容体シグナルカスケード刺激は、少なくとも部分的にはMAPK、PPAR γ を介してアディポネクチンの遺伝子発現を低下させると考えられた。
5. 更に、RNAiによる5-HT_{2A}受容体の発現抑制および5-HT_{2A}受容体拮抗薬は、3T3-L1脂肪細胞、肥満・糖尿病モデルマウス脂肪組織のPAI-1遺伝子発現量を減少させた。また、5-HT_{2A}受容体刺激によるシグナルカスケードの下流には、MAPKがPAI-1発現調節に関与していることが示唆された。

以上、本論文は、5-HT_{2A} 受容体のシグナリングカスケードが脂肪組織のアディポネクチンと PAI-1 遺伝子発現を調節することを明らかにした。本研究はこれまで未知であった、脂肪組織の5-HT受容体の分布と5-HT_{2A} 受容体シグナリングカスケードの存在を明らかにし、その生理的意義としてアディポネクチンとPAI-1の発現を調節していることを示した。これらの成果により、本研究は学位の授与に値するものと考えられる。