

# 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	封 玉 瑤
論文審査担当者	主 査 山 田 充 彦 副 査 菅 野 祐 幸・樋 口 京 一
論文題目	Activation of PPAR $\alpha$ by fatty acid accumulation enhances fatty acid degradation and sulfatide synthesis (脂肪酸蓄積による PPAR $\alpha$ 活性化は脂肪酸分解とスルファチド合成を促進する)
(論文の内容の要旨)	<p>[背景と目的]</p> <p>極長鎖脂肪酸アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) はミトコンドリア局在の脂肪酸<math>\beta</math>酸化反応系の初反応を触媒する 4 種のアイソザイムのひとつである。我々の研究グループは、VLCAD 欠損症の存在および遺伝子変異の同定を報告するとともに、治療法の開発を試みてきた。本研究は核内受容体 PPAR の機能変化を探索することを介して、VLCAD 欠損症における脂質代謝制御をより深く理解し、治療法のきっかけを見出すことを目的とした。</p> <p>[材料および方法]</p> <p>6 名の severe type VLCAD 欠損症患者の各々の皮膚から調製された繊維芽細胞試料と 3 名の健常男性の皮膚から調製された繊維芽細胞試料を用い、遊離脂肪酸含量・PPAR 活性化レベル・脂肪酸代謝関連酵素の発現レベル・スルファチド代謝関連酵素の発現変動・スルファチド含量およびスフィンゴイド組成を測定した。</p> <p>[結果]</p> <p>VLCAD 欠損症患者由来の細胞において、3 種の PPAR のうち PPAR<math>\alpha</math>のみが活性化を生じ、その活性化は内在性リガンドである中鎖・長鎖脂肪酸量の増加に基づくことが示された。PPAR<math>\alpha</math>標的遺伝子産物であることが知られている脂肪酸代謝関連酵素 3 種の発現が PPAR<math>\alpha</math>依存的に増加することが明らかにされた。また、PPAR<math>\alpha</math>標的遺伝子産物であることが知られているスルファチド合成酵素 2 種の発現 および スルファチド含量が PPAR<math>\alpha</math>依存的に増加することが示された。スルファチドのスフィンゴイド組成は血清における組成と全く異なり、PPAR<math>\alpha</math>活性化との関連は見られなかった。</p> <p>[結論]</p> <p>機能的 PPAR<math>\alpha</math>活性化による長鎖脂肪酸アシル CoA 合成酵素 (LACS) の発現増加および脂肪酸分解能の増加は脂肪酸毒性の減少をもたらすことが示唆された。さらに、機能的 PPAR<math>\alpha</math>活性化によるスルファチド合成の増加は硫酸毒性の減少をもたらすことが示唆された。機能的 PPAR<math>\alpha</math>活性化は VLCAD 欠損細胞における代償的・防御的対応であると思われた。フィブラート製剤投与による継続的 PPAR<math>\alpha</math>活性化は severe type VLCAD 欠損症患者に対する簡便な治療法となりうることが提示された。また、VLCAD 欠損細胞において中鎖脂肪酸代謝機能が保全されていることに基づき、長鎖脂肪酸含量の少ない食品を継続的に摂取することが発症予防になりうることも提示された。</p>