

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1082 号	氏 名	劉 甜
論文審査担当者	主 査 菅野 祐幸 副 査 多田 剛 ・ 田淵 克彦		

(論文審査の結果の要旨)

カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) は、主として神経伝達因子や循環調節因子としてとらえられてきたが、肝臓、脂肪組織、骨格筋等の代謝関連臓器にも多く発現しており、CGRP の代謝制御における意義は不明である。

そこで劉甜は、CGRP ノックアウトマウス (CGRP<sup>-/-</sup>) を用いて、10 週間の高脂肪食負荷実験を行った。体重、内臓脂肪重量、摂餌量、視床下部における摂食調節因子発現の解析、呼気ガス分析、糖負荷試験およびインスリン負荷試験、白色脂肪組織と肝臓の病理解析、白色脂肪組織における脂肪代謝とミトコンドリア機能に関わる遺伝子の発現、白色脂肪組織におけるホルモン感受性リパーゼや AMPK の活性のウェスタンブロットティングでの解析、普通食負荷時および高脂肪食負荷時の摘出した白色脂肪組織の脂肪分解能の解析、尿中ノルメタネフリンと活動量の解析、 $\beta$  受容体遮断薬投与による代謝への影響の解析を行った。

その結果、劉甜は次の結論を得た。

1. CGRP<sup>-/-</sup>では、高脂肪食負荷により、野生型マウスと比較して、食欲が変わらずに、体重と内臓脂肪重量増加は共に有意に抑制されていた。普通食下、高脂肪食下の双方において、野生型マウスより酸素消費量および二酸化炭素産出量が有意に亢進していた。
2. CGRP<sup>-/-</sup>では、高脂肪食負荷により、野生型マウスと比較して、耐糖能、インスリン感受性が改善していた。CGRP<sup>-/-</sup>では血清インスリンおよびレプチンレベルが野生型マウスに比較して有意に低値であった。
3. 高脂肪食負荷 CGRP<sup>-/-</sup>では、脂肪重量、除脂肪重量共に野生型マウスに比較して低下しており、白色脂肪細胞の肥大、炎症細胞浸潤などが抑制された。さらに CGRP<sup>-/-</sup>では、肝臓重量増加と脂肪性肝炎が抑制された。
4. CGRP<sup>-/-</sup>では、高脂肪食負荷により、野生型マウスと比較して、白色脂肪組織における脂肪分解系因子やミトコンドリア関連因子の発現亢進を認めた。
5. 高脂肪食負荷 CGRP<sup>-/-</sup>では、野生型マウスに比較して、インスリン投与時の白色脂肪組織におけるホルモン感受性リパーゼ、AMPK の活性低下が抑制されていた。
6. 野生型マウスでは、高脂肪食負荷時の白色脂肪組織の脂肪分解は抑制されているのに対し、CGRP<sup>-/-</sup>では高脂肪食負荷時での脂肪分解が保たれていることが確認された。
7. CGRP<sup>-/-</sup>では交感神経系が亢進していた。 $\beta$  受容体をブロックすると、高脂肪食負荷時の、CGRP 欠失による体重増加抑制効果はなくなり、脂肪分解関連因子やミトコンドリア関連因子の発現の亢進も認めなくなった。

以上の結果から、劉甜は、内因性の CGRP が、白色脂肪組織における代謝制御に関わり生体内のエネルギー出納を制御していること、CGRP が肥満およびメタボリックシンドロームに対する新たな治療標的となる可能性を示した。

よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。