

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1169 号	氏 名	大 久 保 洋 輔
論文審査担当者	主 査 樋 口 京 一 副 査 山 田 充 彦 ・ 田 淵 克 彦		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>μ-crystallin (CRYM) は細胞内で甲状腺ホルモン(T3)と結合することで細胞内の T3 の働きを調節する蛋白である。これまで当科では CRYM の異常は人では聴覚異常を呈し、CRYM 欠損マウスでは成長や心拍数、聴力には異常がないことを報告してきた。CRYM が 2 型糖尿病合併肥満患者の白色脂肪内で減少しているといった近年の報告を踏まえ、我々は CRYM がエネルギー代謝に関与しているとの仮説を立てた。CRYM の全身欠損(KO)マウスを用いて CRYM が高脂肪食負荷下でエネルギー代謝へどのような影響を与えるか解明することを目的とした。</p> <p>8 週齢の野生型マウスと CRYM KO マウスに対して、10 週間の 60%高脂肪食を与えた。体重および空腹時血糖値を 2 週間ごとに測定し、並行して摂餌量も測定した。負荷 10 週目に内臓脂肪、耐糖能、肝臓を評価した。内臓脂肪を重量測定と組織切片による脂肪細胞のサイズで評価した。耐糖能をグルコース腹腔内投与試験、インスリン腹腔内投与試験、islet 単離刺激試験で評価した。肝臓を重量測定及び組織切片での脂肪滴サイズの比較、real time PCR を用いた炎症、脂肪合成、PPAR の遺伝子発現量の違いを調べた。</p> <p>その結果、大久保洋輔は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 野生型マウスに比べ CRYM KO マウスは、負荷後 8 週から体重、内臓脂肪が有意に上昇し、摂餌量も一貫して多い傾向を認めた。脳視床下部での食欲に関する遺伝子の発現量は、両群で差は認めなかった。2. 糖代謝に関しては空腹時の血糖に差はなかったが、ブドウ糖負荷により耐糖能の低下を認めた。インスリン投与によるインスリンに対する反応と、膵臓からラ氏島を分離してブドウ糖刺激に対するインスリン分泌を確認したが、有意な差は認めなかった。3. 肝臓は重量に差はなく、CRYM KO マウスで組織切片での脂肪滴が有意な増加を認めた。脂肪は CRYM KO マウスで内臓脂肪(精巣周囲、後腹膜)の重量、および精巣周囲内臓脂肪の組織切片による脂肪細胞面積の有意な増大を認めた。4. 肝臓の遺伝子発現量解析で、CRYM KO マウスでは炎症に関連する <i>Tnf-α</i> が増加し、脂肪肝に矛盾しない結果であった。また、CRYM KO マウスでは脂肪産生に関連する <i>Aac1</i> と核内転写因子の <i>Ppar γ</i> の有意な増加を認めた。 <p>これらの結果より、CRYM は CRYM 高脂肪食負荷による脂肪肝生成と脂肪増加を抑制すると思われた。追加で行った同一量の高脂肪食を野生型および CRYM KO に与えた実験においても、CRYM KO で脂肪量の増加を認めたことから、CRYM が脂肪産生・蓄積を抑制することが示唆された。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のあるものと認めた。</p>			