

氏名（本籍）	青木 明（福井県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	甲 第163号
学位授与年月日	平成28年3月17日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当者
学位論文の題名	リポカリンファミリー分子 MUP1 の糖・脂質代謝における役割に関する研究
論文審査委員	主査 五十里 彰 副査 足立 哲夫 副査 福光 秀文

論文内容の要旨

Major Urinary Protein (MUP) 1 はリポカリンファミリーに属し、疎水性結合部位を含む共通の構造を持つことから、フェロモンなどの疎水性物質のキャリアーとして働くと考えられている。一方近年、複数のリポカリンファミリー分子がキャリアー蛋白質としての機能とは別に、糖尿病・肥満といった疾患に関与し、有力な疾患マーカーの候補として見出されつつある。MUP1 においても糖尿病・肥満状態では肝臓や脂肪においては発現が減少したり、一時的に発現を回復させると肝臓や骨格筋の糖・脂質代謝機能を改善できることが報告された。しかし、MUP1 は栄養状態によって発現パターンが異なることも報告されており、糖尿病・肥満状態に至る以前の糖脂質代謝系における MUP1 の機能については議論の余地が十分に残されている。そこで本検討では、糖尿病・肥満状態に至る以前の MUP1 の役割について解明することを目的とし検討を行った。以下、得られた知見を要約する。

(1) MUP1 の糖・脂質代謝における役割について検討するために、MUP1 を全身で高発現するトランスジェニック (MUP1-TG) マウスの作製を試み、その作製に成功した。通常食摂取時の雌性 MUP1-TG マウスにおいて、各臓器の糖・脂質代謝における遺伝子発現量は MUP1 により変動しなかった。さらに短期間高脂肪食負荷をかけたところ、雌性 MUP1-TG マウスは脂肪重量の増加に起因する体重増加に対して抵抗性であった。このことより MUP1 は、正常状態ではまず脂肪組織で機能し、脂肪蓄積抑制作用を示すことを世界で初めて見出した。

(2) MUP1 の脂肪細胞分化における役割について、マウス胎生繊維芽細胞 (MEF) を用いて検討を行った。結果、MUP1-TG の MEF (TG-MEF) は、脂肪滴蓄積が抑制され、脂肪細胞分化のマスターレギュレーターである PPAR γ を含む分化促進遺伝子の発現量が分化早期に抑制された。さら TG-MEF では、PPAR γ の発現を誘導する転写因子 C/EBP β の発現が野生型のものよりも遅れて誘導されたことから、MUP1 は C/EBP β -PPAR γ 系の発現を調節することで、脂肪細胞分化を調節する可能性が示唆された。この結果を *in vivo* で検証するために、PPAR γ ヘテロ欠損マウスを用いて PPAR γ 発現が抑制された状態での

MUP1 の影響を検討した。結果、雌性 PPAR γ ヘテロ欠損 MUP1-TG マウスにおいては、通常の MUP1-TG マウスにおいて認められた MUP1 による高脂肪食摂取に対する抑制作用が消失した。このことより、MUP1 の脂肪蓄積抑制作用は PPAR γ 発現を調節することによって行われることが明らかとなった。

(3) MUP1 は元来雄で高発現していることから、雄における影響を去勢誘導性の肥満モデルを用いて検討した。臨床的に去勢により肥満が誘導されることは知られているが、マウスでは適切なモデルが確立されていなかったことから、野生型マウスを用いてその確立を行ったところ、脂肪重量の増加および血糖値、血中中性脂肪値の増加を伴った肥満モデルを確立することができた。またこのモデルでは去勢により MUP1 の発現が顕著に減少していたことから、次に MUP1-TG マウスを用いて MUP1 を正常レベルまで回復させた条件で去勢による影響を検討したところ、野生型マウスで認められた脂肪重量増加の抑制と血清マーカー値の回復が認められた。このことから、MUP1 は雄においても肥満や糖・脂質代謝系の制御に重要な因子であると考えられた。

本研究により、MUP1 が脂肪組織において脂肪蓄積抑制因子として働くことが明らかとなり、リポカリンファミリー分子の臨床応用に向けた研究基盤となることが期待される。

論文審査の結果の要旨

本論文はリポカリンファミリー分子である Major Urinary Protein (MUP) 1 を発現させたトランスジェニックマウス (MUP1-TG) を用いて、糖尿病・肥満状態に至る以前の MUP1 の役割について検討した成績をまとめたものである。野生型および MUP1-TG マウスに短期間高脂肪食を摂餌させ、雌性 MUP1-TG マウスは脂肪重量の増加に起因する体重増加に対して抵抗性であることを解明した。また、マウス胎生繊維芽細胞 (MEF) を用いて脂肪細胞の分化に関連する遺伝子発現を調べ、MUP1-TG の MEF (TG-MEF) では脂肪細胞分化のマスターレギュレーターである PPAR γ を含む分化促進遺伝子の発現量が分化早期に抑制されており、脂肪滴蓄積が抑制されることを見出した。さらに、PPAR γ の転写調節に関わる C/EBP β の発現が野生型よりも遅れて誘導されることから、MUP1 は C/EBP β -PPAR γ 系の発現を調節することで、脂肪細胞分化を調節することを示唆している。また、去勢誘導性肥満モデルマウスを作製し、雄においても MUP1 が肥満や糖・脂質代謝系の制御に関わることを解明した。

以上、本論文は、MUP1-TG マウスと去勢誘導性肥満モデルマウスを作製し、MUP1 の糖・脂質代謝および脂肪細胞分化における役割を解明し、MUP1 の生理的役割の解明の道筋を示唆しており、博士 (薬学) 論文として価値あるものと認める。