

# 学位請求論文要旨

## 【研究題目】

(ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPAR)  $\alpha$  活性化に関与する代謝物の同定及び機能解析に関する研究)

(Studies on the identification and function of metabolites involved in Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\alpha$  activation)

## 【論文要旨】

ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPAR)  $\alpha$  は脂質代謝に関わる遺伝子群の転写を制御していることから、PPAR $\alpha$  の活性化は脂質代謝異常の改善に極めて重要である。しかし、PPAR $\alpha$  が標的遺伝子を制御した後には生じる代謝変動の全体像は不明確な部分が多く残されている。近年では PPAR $\alpha$  活性化により脂質代謝異常だけでなく糖代謝異常についても改善が報告されている。本研究では LC-MS を用いた PPAR $\alpha$  活性化成分定量系の確立、メタボローム解析による PPAR $\alpha$  活性化時の代謝変動全体像の解明並びに変動代謝物の機能解析を目的とした。

### 第 1 章 PPAR $\alpha$ 活性化成分定量系の確立

当研究室で PPAR $\alpha$  活性化成分としてトマト果実より同定された 9-oxo-octadecadienoic acid の迅速な定量系を LC-MS を用いて確立し、各品種のトマト果実中含有量の検討を行った。その結果、本成分は幅広いトマト果実に含まれることを見出した。また、加工品であるトマトジュースでは立体異性体である 13-oxo-octadecadienoic acid も含有されることを見出した。これらの成分について熱及び酸に対する安定性評価を行った結果、これらの成分が耐熱・耐酸性能を有することを見出した。

### 第 2 章 PPAR $\alpha$ 活性化時における生体内遊離脂肪酸プロファイル変化解析

遊離脂肪酸 (FFA) は PPAR $\alpha$  によって制御される脂質代謝の主要代謝物であり、かつその構造の相違により多様な生理機能を有する。個々の FFA 定量には GC-MS 又は酵素法を用いるのが一般的であるが、前者は前処理の煩雑性、相当量の試料確保、後者は FFA 総量のみ把握という点で問題点がある。そこで、第 1 章で用いた定量系を発展させ、従来法の問題点を解決し、高感度かつ迅速な FFA 定量系を LC-MS を用いて構築した。本定量系を用いてマウスにおける PPAR $\alpha$  活性化時の血中並びに PPAR $\alpha$  が主に発現する肝臓での FFA プロファイル変化の解析を行った。その結果、血中及び肝臓中において FFA プロファイルが大きく変動し、中でも一価不飽和脂肪酸が顕著に増加することを見出した。これらの FFA は PPAR $\alpha$  活性化時の指標となることが期待される。

### 第 3 章 PPAR $\alpha$ 活性化により誘導されるリゾリン脂質の機能解析

PPAR $\alpha$  活性化時の代謝変動について、FFA 以外の幅広い代謝物の変動を網羅的に把握するため、PPAR $\alpha$  活性化時のマウス血中のメタボローム解析を行った。その結果、PPAR $\alpha$  活性化により血中リゾリン脂質が増加することを見出した。*in vivo* 及び *in vitro* 系の実験よりリゾリン脂質の供給源の一つとして肝臓が挙げられることを見出した。また、インスリン抵抗性を生じた培養脂肪細胞においてリゾリン脂質が糖取込能の一部を回復させる点、及び血糖値と血中リゾリン脂質濃度との間に負の相関関係があることを見出した。このことから、PPAR $\alpha$  活性化により肝臓から供給されたリゾリン脂質が血流を介し脂肪細胞において糖取込を促進させ、高血糖状態を改善するのに寄与することが示唆される。すなわち PPAR $\alpha$  活性化による糖代謝異常改善にはリゾリン脂質が関与することが示唆される。さらに、*in vitro* 系の実験よりリゾリン脂質は PPAR $\alpha$  活性化能を有し、PPAR $\alpha$  標的遺伝子の発現量を増加させることを見出した。このことから、PPAR $\alpha$  活性化により生成されたリゾリン脂質はポジティブフィードバック的に脂肪酸酸化亢進にも寄与することが示唆される。