

京都大学	博士（医学）	氏名	安田拓真
論文題目	Inhibition of GPR120 signaling in intestine ameliorates insulin resistance and fatty liver under high-fat diet feeding. (腸管における GPR120 シグナルの阻害は高脂肪食摂取下のインスリン抵抗性および脂肪肝を軽減する)		
(論文内容の要旨) 【背景と目的】 高脂肪食摂取は肥満とインスリン抵抗性を誘導する。摂取する脂肪は長鎖脂肪酸(LCFA)とグリセロールで構成される長鎖脂肪酸トリグリセリド(LTG)が主成分である。LCFA を主なりガンドとする受容体 G-protein-coupled receptor 120 (GPR120) は、脂肪細胞やマクロファージに発現し、炎症反応を負に制御して長期 LCT 摂取下のインスリン抵抗性を軽減する。また LCT 摂取下の全身性 GPR120 欠損マウスは野生型マウスと比較して肥満とインスリン抵抗性を呈する。一方で GPR120 は腸管内分泌細胞に特異的に発現し、GIP、GLP-1、CCK といった消化管ホルモンの分泌に関与するが、肥満やインスリン抵抗性への関与は不明である。本研究では、腸管特異的 GPR120 欠損マウス (KO) を作製し、糖または LCT 単回摂取時の消化管ホルモン分泌や、長期 LCT 摂取下の肥満およびインスリン抵抗性への影響を検討した。 【方法】 Villin1-Cre トランスジェニックマウスと GPR120 floxed マウス (WT) を交配し、KO を作製した。糖 (OGTT) およびコーン油 (OLT) の単回負荷試験を行い、血糖、インスリン、消化管ホルモン値、CCK 作用 (小腸リパーゼ活性・胆嚢容積量) を測定した。高 LCT 食 (45% LCT) を 15 週間、両マウスに負荷して体重推移を確認後、OGTT とインスリン負荷試験 (ITT) を行った。その後、肝臓、内臓脂肪、皮下脂肪、骨格筋の重量、組織像、インスリン投与後の Akt リン酸化量を評価した。炎症性サイトカインの mRNA 量を脂肪組織で、サイトカイン受容体の下流シグナルでインスリン感受性や脂肪肝形成に関与する SOCS1、SOCS3 mRNA 量を肝臓、脂肪組織、骨格筋で、SOCS シグナル下に調節される脂肪合成の key regulator である SREBP-1c mRNA 量を肝臓で測定した。 【結果】 KO の腸管における GPR120 mRNA 発現量は WT と比較して 90% 以上低下した。OGTT 時の血糖、インスリン、GIP、GLP-1、peptide YY (PYY) 値、CCK 作用は両マウス間で有意差を認めなかった。OLT 時の血糖、インスリン、GLP-1、PYY 値は有意差を認めなかったが、GIP 値と CCK 作用は KO で有意に低下した。高 LCT 食摂取下において、KO は WT と比較して軽度の体重低下を認めた。OGTT 時の血糖値は両マウス間で差を認めなかったが、インスリン値は KO で有意に低下した。ITT では、KO のインスリン感受性の上昇を認めた。また KO の肝臓、内臓脂肪、皮下脂肪の重量は WT と比較して減少したが、骨格筋重量は変化しなかった。KO では肝臓内の脂肪滴と中性脂肪含有量が減少し、脂肪組織の脂肪細胞径は縮小した。Akt リン酸化量は KO の肝臓、内臓脂肪、皮下脂肪において有意に上昇し、骨格筋では有意差を認めなかった。脂肪組織における IL-6、MCP1、IL-1β の mRNA 量は KO で有意に低下した。肝臓、脂肪組織における SOCS3 mRNA 量は KO で有意な低下を認めたが、骨格筋では有意差を認めなかった。肝臓、脂肪組織、骨格筋の SOCS1 mRNA 量は両マウス間で有意差を認めなかった。KO の肝臓では SREBP-1c mRNA 量が有意に低下した。			

【結語】 腸管に発現する GPR120 の欠損は、脂肪の分解・吸収・蓄積に関わる GIP 分泌と CCK 作用を低下させ、炎症性サイトカインおよび SOCS3 シグナルを介して、長期 LCT 食摂取下のインスリン抵抗性と脂肪肝を改善させた。 (論文審査の結果の要旨) 高脂肪食摂取は肥満とインスリン抵抗性を誘導する。長鎖脂肪酸を主なりガンドとする受容体 GPR120 は脂肪細胞やマクロファージに発現し、炎症反応を負に制御して高脂肪食摂取下のインスリン抵抗性を改善させる。一方で、腸管内分泌細胞に発現する GPR120 の肥満やインスリン抵抗性への関与は明らかでない。腸管特異的 GPR120 欠損マウス (KO) を作製し、脂肪単回投与後の消化管ホルモン分泌や、長期高脂肪食摂取下の肥満とインスリン抵抗性への影響を検討した。 脂肪単回投与後の血糖、インスリン、GLP-1、PYY 値は KO と野生型マウスの間で有意差を認めなかったが、GIP 値と CCK 作用は KO で有意に低下した。高脂肪食摂取下において、KO では軽度の体重低下とインスリン抵抗性の改善を認めた。また KO では、脂肪組織と肝臓の重量低下とインスリンシグナル亢進を認めた。KO の脂肪組織では、炎症性サイトカインの mRNA 発現量が低下した。KO の脂肪組織および肝臓では、インスリン抵抗性や脂肪肝に関与する SOCS3 および SREBP-1c の mRNA 発現量が有意に低下した。以上から、腸管に発現する GPR120 の欠損は、GIP 分泌と CCK 作用を低下させ、高脂肪食摂取下のインスリン抵抗性と脂肪肝を改善させることが明らかになった。 以上の研究は、腸管における GPR120 の機能の解明に貢献し、糖尿病学の発展に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、令和 5 年 7 月 24 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降