

氏名	たなかともひろ 田中智洋
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第2988号
学位授与の日付	平成18年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Skeletal Muscle AMP-Activated Protein Kinase Phosphorylation Parallels Metabolic Phenotype in Leptin Transgenic Mice under Dietary Modification (レプチン過剰発現トランスジェニックマウスにおける糖脂質代謝亢進と骨 格筋 AMP キナーゼ活性化の相関)
論文調査委員	(主査) 教授横出正之 教授清水章 教授稲垣暢也

論文内容の要旨

脂肪細胞由来ホルモン、レプチンは視床下部の受容体を介する摂食抑制作用とエネルギー消費亢進作用により体脂肪量を調節する。レプチンには体重減少作用とは独立した糖脂質代謝亢進作用・インスリン感受性増強作用が存在するが、そのシグナル経路や責任臓器の詳細は未解明である。レプチンは AMP キナーゼ (AMPK) の活性化により骨格筋における脂肪酸酸化を促進すること、脂肪酸酸化能の低下による骨格筋細胞内への中性脂肪蓄積がインスリン抵抗性の病態に深く関与することから、レプチンによるインスリン感受性増強作用が、骨格筋における AMPK の活性化を介する可能性が示唆される。一方、肥満者の多くや食餌性肥満モデル動物においては、高レプチン血症にもかかわらずレプチンの代謝亢進作用が十分に発揮されないことから、レプチン抵抗性を生じていると考えられている。

本研究では、肝臓でレプチンを過剰発現し、高レプチン血症が持続するレプチントランスジェニックマウス (LepTg) に高脂肪食を負荷することで、レプチン感受性の標準食下 LepTg 及び、レプチン抵抗性を示す高脂肪食下 LepTg における骨格筋 AMPK について検討した。試料として赤筋成分比率の高いヒラメ筋と白筋成分比率の高い長指伸筋の2種類を用いた。

やせとインスリン感受性の亢進を示す LepTg のヒラメ筋では、対照非トランスジェニック同胞 (non-Tg) と比較して、AMP/ATP 比の上昇 (1.6倍)、AMPK のリン酸化の亢進 (1.5倍)、AMPK の標的分子であるアセチル CoA カルボキシルラーゼ (ACC) のリン酸化の亢進 (2.7倍) を認め、中性脂肪含量が減少 (0.6倍) していた。AMPK、ACC の蛋白量は LepTg と non-Tg 間で差を認めなかった。ヒラメ筋とは対照的に、LepTg の長指伸筋では AMP/ATP 比の上昇、AMPK、ACC のリン酸化の亢進、中性脂肪含量の減少はいずれも認められなかった。以上より、LepTg の赤筋における AMPK の持続的活性化が明らかとなった。

4週間の高脂肪食負荷により LepTg は急速な体重、体脂肪量の増加をきたし、高脂肪食下 non-Tg と同程度のインスリン抵抗性と糖脂質代謝異常を発症したことから、レプチン抵抗性を発症したものと考えられた。このとき LepTg のヒラメ筋では AMPK、ACC のリン酸化は標準食下 LepTg と比べて減弱し (AMPK:0.7倍、ACC:0.6倍)、中性脂肪含量は2.0倍に増加した。高脂肪食負荷の後、標準食に変更すると、肥満を呈した高脂肪食下 LepTg、non-Tg はいずれも体重減少を示したが、体重減少率は non-Tg の 2.1g/週に対し LepTg では 3.6g/週と有意に大きく、LepTg においてはインスリン感受性亢進状態の回復を認めた。高脂肪食から標準食への変更後、LepTg、non-Tg 間に体重差が生じるよりも早い時点から、LepTg のヒラメ筋における AMPK、ACC のリン酸化の亢進が回復した。いずれの食餌下においても LepTg、non-Tg 間で AMPK、ACC の蛋白量には差を認めなかった。

以上の結果より、骨格筋 AMPK 活性がレプチンによるインスリン感受性亢進作用と並行して変化することが明らかとなり、レプチンの糖脂質代謝亢進作用と骨格筋 AMPK 活性との密接な関連が証明された。

論文審査の結果の要旨

肥満者の多くにおいては、レプチンのエネルギー代謝亢進作用が充分発揮されずレプチン抵抗性の存在が示唆される。本研究で申請者は、レプチン感受性と骨格筋 AMP キナーゼ (AMPK) の関連を解明する目的で、高レプチン血症を呈するレプチン過剰発現トランスジェニックマウス (LepTg) を用い、レプチン感受性の異なる条件下での代謝パラメーターと骨格筋 AMPK 活性を検討した。

レプチンによる体脂肪量の減少、インスリン感受性の亢進を認め、レプチン感受性を示す標準食下 LepTg のヒラメ筋では、対照群と比べて AMP/ATP 比の上昇(1.6倍)、リン酸化 AMPK の増加 (1.5倍)、AMPK の標的分子：アセチル CoA カルボキシラーゼ (ACC) のリン酸化の亢進 (2.7倍) が認められ、AMPK の持続的活性化が証明された。LepTg は4週間の高脂肪食負荷により、対照群と同程度の肥満とインスリン抵抗性を来したことからレプチン抵抗性の発症が示唆され、この時 LepTg のヒラメ筋における AMPK 活性亢進は消失した。更に、LepTg を標準食に戻すと、対照群と比較しより急速な体重減少とインスリン感受性亢進状態の回復を示し、レプチン感受性の回復と共に、ヒラメ筋 AMPK 活性の亢進が認められた。

以上の研究は、レプチン作用と骨格筋 AMPK 活性との関連を証明するもので、肥満病態におけるレプチン抵抗性の分子機序の解明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、平成18年3月2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。