

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	片岡 祥子
論文題目	Leptin improves fatty liver independently of insulin sensitization and appetite suppression in hepatocyte-specific Pten-deficient mice with insulin hypersensitivity (インスリン感受性亢進を示す肝細胞特異的 Pten 欠損マウスを用いたインスリン感受性改善および食欲抑制非依存性のレプチンによる脂肪肝改善作用の検討)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>メタボリックシンドロームでは高頻度に非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) を合併する。また、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) から肝硬変や肝細胞癌への進展が報告されている。しかしながら、NAFLD に対する確立した薬物療法は存在しない。</p> <p>脂肪組織由来ホルモンであるレプチンは主に視床下部に作用し食欲抑制やエネルギー消費亢進をもたらす抗肥満ホルモンとして知られるが、その他にも糖脂質代謝改善作用を有することが知られている。脂肪萎縮症では脂肪組織の消失に伴い血中レプチン濃度が低下し、重度のインスリン抵抗性糖尿病や過食、脂肪肝が認められる。私達はレプチン治療により脂肪萎縮症において糖脂質代謝異常が著明に改善することを報告してきた。脂肪肝についても肝腫大の改善、脂質含量およびトランスアミナーゼの低下などが認められた。このようにレプチンは脂肪肝を強力に改善する一方で、その作用メカニズムの詳細は不明である。</p> <p>レプチンは脂肪肝改善と同時に脂肪肝の誘因となるインスリン抵抗性や過食を改善する。したがって、レプチンの脂肪肝改善作用からインスリン抵抗性や過食の改善による2次的な作用を区別することは困難である。そこで本研究では、インスリン抵抗性や過食の改善に依存しないレプチンの脂肪肝改善作用を明らかにするために、肝臓特異的 Pten ノックアウト (AlbCrePtenff) マウスおよび pair feeding を用いて検討を行った。</p> <p>AlbCrePtenff マウスでは、インスリンの主要なシグナル伝達分子 PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) の阻害因子である Pten を肝臓特異的に欠失することにより、肝臓での恒常的なインスリンシグナルの活性化と脂質合成がもたらされ、インスリン感受性亢進と重度の脂肪肝が同時に認められる。この AlbCrePtenff マウスを対象に2週間のレプチン持続皮下投与を行い、肝重量 肝中性脂肪含量、その他関連代謝パラメータの変化を検討した。また、レプチンによる摂食抑制の影響を検討するために、AlbCrePtenff マウスにおいて摂食量をレプチン投与群と同量に制限する pair feeding 実験を行った。</p> <p>レプチン投与により AlbCrePtenff マウスの肝重量 肝中性脂肪含量およびトランスアミナーゼ値は明らかな低下を認めた。摂食量および体重の減少も観察されたが血中インスリン濃度の変化は認められなかった。pair feeding ではレプチン投与と同程度の体重減少が認められたが肝中性脂肪含量の低下は認められなかった。レプチンの脂肪肝改善における分子メカニズムを検討するために、肝臓における AMPK (AMP-activated protein kinase) 活性および脂質代謝関連遺伝子の発現を検討した。pair feeding では AMPK 活性が低下し、β酸化に促進的に働く PGC1α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) の遺伝子発現低下が認められたが、レプチン投与群ではこれらの低下は認められなかった。</p> <p>以上、AlbCrePtenff マウスおよび pair feeding を用いた検討により、レプチンはインスリン感受性の改善や摂食抑制を介さない脂肪肝改善作用を有していることが明らかとなった。また、レプチンはβ酸化を促進することにより脂肪肝を改善するものと考えられた。本研究はレプチンの代謝改善作用メカニズムの解明に寄与するものと考えられる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

レプチンは脂肪萎縮症に伴う脂肪肝を摂食抑制とインスリン感受性改善作用を介して改善する。本研究ではこれ以外の作用メカニズムの存在の有無を明らかにする目的で、肝臓でのインスリンシグナルの活性化と脂肪肝を呈する肝細胞特異的 Pten (phosphatase and tensin homolog Deleted from Chromosome10) 欠損マウスを用い実験を行った。36 週齢の雄性肝細胞特異的 Pten 欠損マウスをレプチン群、生食群、Pair fed 群の3群にわけ、レプチン群にはレプチンを 20ng/g/hr の流量で、他群には生理食塩水を浸透圧ミニポンプを用い2週間持続皮下投与した。レプチン群では血漿インスリン濃度は変化することなく肝重量、肝臓中性脂肪含量、肝逸脱酵素、摂餌量、および体重が有意に減少した。一方、pair fed 群ではレプチン群と同等に体重減少が認められたが、肝臓中性脂肪含量の減少は軽度であった。また、レプチン群では pair fed 群と比較して $\alpha 1$ と $\alpha 2$ AMP キナーゼ活性の亢進と β 酸化関連遺伝子発現の上昇を認めた。以上より、レプチンがインスリン感受性の改善や摂食抑制を介さない脂肪肝改善作用を有することが示唆された。その作用は β 酸化の亢進に由来すると考えられた。以上の結果は、レプチンの脂肪肝改善作用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 27 年 3 月 27 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