

京都大学	博士（医学）	氏名	小林 加奈子
論文題目	Hepatocyte β -Klotho regulates lipid homeostasis but not body weight in mice (血漿脂質と体重の恒常性における肝細胞 β -Klotho 依存的胆汁酸合成制御の意義)		
(論文内容の要旨)			
<p>コレステロールとトリグリセリドは哺乳類における主要な血漿脂質であり、いずれも血漿中濃度の慢性的上昇が心血管疾患の発症リスクと相関することが知られている。胆汁酸はコレステロールを基質として肝臓で合成される界面活性物質であり、食物中の脂質・脂溶性ビタミンの吸収に不可欠なはたらきをする。胆汁酸合成経路は哺乳類の主要なコレステロール排出経路であるとともに、胆汁酸受容体(FXR)はトリグリセリド代謝を調節することから、胆汁酸合成活性は血漿脂質濃度の統一的な制御因子であると考えられる。また、胆汁酸は骨格筋や褐色脂肪組織を活性化してエネルギー消費を亢進し、肥満を抑制する作用を有することが報告され、体重制御における胆汁酸の意義が示されている。</p> <p>胆汁酸合成の恒常性には、肝臓の β-Klotho (β-KL) を介したネガティブフィードバック機構が必須である。しかし、β-KL 依存的胆汁酸合成制御が血漿脂質濃度および体重に及ぼす影響は不明であった。さらに、β-KL は肝臓以外に膵臓、脂肪組織、視床下部にも発現が認められることから、血漿脂質濃度と体重に作用する β-KL の臓器特異性を検証する必要があった。本研究では、β-kl 欠損マウス (β-kl^{-/-}) の肝細胞のみで β-KL 発現を回復させたマウスを用いて、血漿脂質濃度および体重の恒常性における β-KL 依存的胆汁酸合成制御の意義を検討した。</p> <p>β-kl^{-/-} の血漿脂質濃度を測定したところ、対照マウスと比較してコレステロール濃度には有意な変化を認めない一方、トリグリセリド濃度の低下が認められた。遺伝子発現解析、脂質合成の中間代謝産物を含むメタボローム解析および ¹⁴C 標識酢酸を用いた脂質合成活性の測定により、β-kl^{-/-} の肝臓でコレステロールの <i>de novo</i> 合成の亢進が認められたが、脂肪酸・トリグリセリド合成には変化は認められなかった。次に、血漿トリグリセリド濃度を規定する超低密度リポタンパク質 (VLDL) の肝臓からの放出活性と末梢での取込みを検討した。放出活性にはジェノタイプ間で差を認めなかったが、³H 標識 VLDL の肝臓への取り込みが β-kl^{-/-} では増加していた。骨格筋、脂肪組織の VLDL 取込みに関わる遺伝子の発現には変化を認めなかった。肝細胞特異的 β-kl 転スジェニックマウスと β-kl^{-/-} との交配により肝細胞のみで β-KL 発現を回復させたマウス (β-kl^{-/-}/Tg) では、β-kl^{-/-} で亢進が認められた胆汁酸合成が正常化するとともに、β-kl^{-/-} で認める脂質代謝異常の回復を認めた。</p> <p>β-kl^{-/-} は、標準食、高脂肪食のいずれを与えた飼育条件下においても対照マウスと比べ、体重が少なかった。脂質代謝異常とは異なり、体重減少については β-kl^{-/-}/Tg においても β-kl^{-/-} と同様に観察され、回復は認められなかった。</p> <p>以上から、β-KL が血漿脂質濃度と体重の両方の制御に必要であることが示された。また、β-KL 依存的胆汁酸合成制御は血漿脂質濃度の制御には必須であるが、体重制御には関与しないことが明らかとなった。胆汁酸合成が亢進する病態では、<i>de novo</i> 合成の亢進により血漿コレステロール濃度は保たれる一方、肝臓への VLDL 取込みの亢進により低トリグリセリド血症を来すことが示唆された。</p>			

本研究により、肝臓での β -KL 依存的胆汁酸合成制御が血漿脂質濃度、特にトリグリセリドの恒常性には必須であること、 β -KL による体重制御は胆汁酸合成亢進には依存しない機序によることが証明された。

(論文審査の結果の要旨)

胆汁酸は肝臓で合成され、脂質の消化・吸収を促進する界面活性物質である。これに加えて、胆汁酸は血漿脂質濃度と体重を制御する作用を有する。 β -Klotho (β -KL) は肝臓、膵臓、脂肪組織、脳などに発現する膜タンパク質で、胆汁酸合成のネガティブフィードバック制御に必須である。 β -KL のホモログである α -KL はカルシウム-リン恒常性の制御因子であることが明らかにされているが、恒常性制御における β -KL の意義は未解明であった。本論文では、 β -KL を介した胆汁酸合成制御が血漿脂質濃度と体重に及ぼす影響を解析した。

肝臓をはじめとする全身の発現部位での β -KL 発現を欠失する β -kl 遺伝子欠損マウス (KO) では、胆汁酸合成亢進に加えて、脂質異常症と体重減少が認められた。KO と肝細胞特異的 β -kl 転スジェニックマウスを交配し、肝細胞のみで β -KL 発現を回復させたマウスでは、胆汁酸代謝の正常化とともに脂質異常は消失したが、体重減少は残存した。

以上の結果より、 β -KL は血漿脂質濃度と体重の両方の制御に必要であるが、肝細胞での β -KL 発現に依存する胆汁酸合成制御の下流で変化するのは血漿脂質濃度のみであることが示された。

以上の研究は、 β -KL による胆汁酸合成制御の意義の解明に貢献し、恒常性の制御メカニズムの研究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 28 年 1 月 29 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