京都大学	博士（医学）	氏　名	内藤　玲
論文題目	Inhibition of GIP signaling modulates adiponectin levels under high-fat diet in mice (GIP シグナルの遮断は高脂肪食負荷マウスにおけるアディポネクチンレベルを変化させる)		

（論文内容の要旨）

インクレチンホルモンである gastric inhibitory polypeptide(GIP)は、膵β細胞からのインスリン分泌を増加させる作用に加え、脂肪細胞における脂肪蓄積を促進する作用を有する。高脂肪食負荷下での GIP 受容体欠損マウスは肥満を抑制し、肥満早期に肝臓や筋肉での脂肪酸β酸化が増加することが報告されている。しかし、肝臓、筋肉では GIP 受容体の発現は認められず、これらの末梢組織において脂肪酸β酸化が増加する機序は明らかではない。肝臓、筋肉などの末梢組織の脂肪酸β酸化に関わる因子として脂肪から分泌されるレプチンやアディポネクチンなどのアディポカインがある。レプチン遺伝子が欠損した２型糖尿病肥満モデルである ob/ob マウスにおいても GIP シグナルの遮断をおこなうと 23%の体重減少が認められたことから、本研究は、アディポネクチンに注目し、GIP シグナル欠損による末梢組織での脂肪酸β酸化との関連を検討した。

早期肥満状態を観察するため、GIP 受容体欠損マウスおよび野生型マウス(7 週齢)に高脂肪食(45%脂肪食)または通常食(11%脂肪食)負荷を３週間行った。GIP 受容体欠損マウスでは、野生型マウスと比較して、高脂肪食負荷３週間後の内臓脂肪量は有意に減少しており、脂肪酸β酸化によるエネルギー消費量は有意に増加していた。また、GIP 受容体欠損マウスにおける高脂肪食負荷３週間後の血清アディポネクチン濃度、脂肪組織におけるアディポネクチン mRNA 発現量は、野生型マウスと比較して、有意に増加していた。高脂肪食負荷野生型マウスでは、通常食負荷野生型マウスと比較し、内臓脂肪の増加とともに血清アディポネクチン濃度、および脂肪組織におけるアディポネクチン mRNA 発現量の有意な減少が認められた。一方、高脂肪食負荷 GIP 受容体欠損マウスでは、通常食負荷 GIP 受容体欠損マウスと比較して、高脂肪食負荷による内臓脂肪の増加にもかかわらず、血清アディポネクチン濃度、及び脂肪組織におけるアディポネクチン mRNA 発現量の有意な増加が認められた。血清アディポネクチンの質的な変化を確認するためウエスタンブロット法を用いて検討したところ、6 量体(middle molecular weight)、およびそれ以下の低分子量体(low molecular weight)が、高脂肪食負荷 GIP 受容体欠損マウスにおいて、高脂肪食負荷野生型マウスと比較して有意に増加していた。アディポネクチンの上流分子である peroxisome proliferator-activated receptor(PPAR)γmRNA 発現量は、高脂肪食負荷 GIP 受容体欠損マウスの白色脂肪において、通常食負荷 GIP 受容体欠損マウスおよび高脂肪食負荷野生型マウスと比較して有意に増加したが、野生型マウスでは高脂肪食負荷により減少する傾向が認められた。筋肉では、アディポネクチンの下流分子である PPARαmRNA 発現量が、高脂肪食負荷 GIP 受容体欠損マウスにおいて、通常食負荷 GIP 受容体欠損マウスおよび高脂肪食負荷野生型マウスと比較して有意に増加し、acetyl-CoA carboxylase (ACC) mRNA 量は有意に減少していた。

以上より、高脂肪食による肥満の早期の段階では、GIP シグナルの遮断によりアディポネクチンレベルが上昇し、そのことが末梢組織での脂肪酸β酸化を亢進させ、肥満を抑制する一因となっている可能性が示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

Gastric inhibitory polypeptide(GIP)は、膵β細胞からのインスリン分泌を増加させるインクレチン作用に加え、脂肪細胞へのエネルギー蓄積を促進する作用を有する。GIP 受容体欠損マウスおいて、高脂肪食負荷による肥満が抑制され、肥満早期に末梢組織での脂肪消費が増加することが報告されている。しかし、末梢組織において脂肪酸β酸化が増加し、脂肪が消費される機序は明らかではない。

申請者は、脂肪酸β酸化に関わる分子としてアディポネクチンに注目し、GIPシグナル欠損による末梢組織での脂肪消費との関連を検討した。高脂肪食による肥満早期の段階では、GIPシグナル欠損により、脂肪組織内のアディポネクチンmRNA発現量が増加し、また血清中のアディポネクチンが増加することを明らかにした。さらに骨格筋においてPPARαのmRNA発現量が増加することから、アディポネクチンの増加によって、脂肪酸β酸化が増加し、肥満早期の体重増加に対して抑制的に作用する可能性が示唆された。以上の研究は、GIPの催肥満作用の解明に貢献し、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みとめる。

なお、本学位授与申請者は、平成21年5月11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