

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	大北 倫
論文題目	Ablation of Estrogen receptor alpha (ERα) prevents upregulation of POMC expression by leptin and insulin (エストロゲン受容体 ERα の欠損はレプチンとインスリンによる POMC 発現増加を妨げる)		
(論文内容の要旨)			
この研究は、過食メカニズムにおけるエストロゲン受容体 α (ERα)の役割を検討したものである。本研究では過食モデルとして、Akita mouse を用いた。Akita mouse においては、leptin-POMC が関与することが知られており、今回 Leptin-POMC 系における ERαの役割を検討した。 ERα^{+/+}マウスを糖尿病モデルAkitaマウスと交配させ、まず始めにERα^{+/+}Akitaマウスを作製し、再度ERα^{+/+}と交配させることでERα^{+/+}Ins2^{akita/+}マウス (ERaKOAkt) を作製した。実験は、①ERα欠損Akitaマウス (ERaKOAkt : n=6)、②Akita control (AFC : n=5)、③ovariectomized Akita (AFO : n=6)の糖尿病を持つマウス群と、④野生型マウス(B6F : n=6)、⑤ERα欠損マウス(ERaKO : n=6)、⑥ovariectomized B6 マウス(B6FO : n=6)の非糖尿病マウス群の計 6 グループを用いて行った。マウスは全て個別に飼い、摂食量・体重・血糖値を朝、fed状態で 6-12 週齢まで週 2 回測定した。 ERα欠損の摂食量への影響は、ERaKOAkt ,ERaKOの摂食量をそれぞれAFCとB6Fと比較することで検討した。又、エストロゲンの摂食量への作用を検討するにあたり、AFO、B6FOの摂食量をそれぞれAFC、B6Fと比較し検討した。 その結果、ERaKOAkt は、過食を示す AFC マウスよりも過食亢進を示し、ERaKO は、B6F よりも摂食量増加を示した。一方で、エストロゲン欠損 AFO、B6FO は、どちらもコントロールより摂食量低下傾向を示した。 ERα欠損マウスは、糖尿病あり・なしに関わらず血中レプチン量の増加が観察されたが、視床下部内のレプチン反応性 neuropeptide、POMC 発現は誘導されていないことが明らかとなった。一方で、エストロゲン欠損は、糖尿病あり・なしのどちらの条件下においても血中レプチン量増加に伴う、POMC 発現増加が見られた。血中インスリン量に関しては、糖尿病マウス群は血糖値に比例して低下しており、非糖尿病マウス群においては ERaKO マウスでのみ hyperinsulinemia が観察された。 ERaKOAkt は、高血糖とともに高度の過食を示す。血中 leptin の増加は見られるが、視床下部 POMC 発現応答は低く、摂食亢進が浮き彫りになる。他方、メス Akita に ovariectomy を行くと食欲は抑制される。従って単に Estrogen 作用の欠如が、メス ERaKOAktに摂食を亢進させているのではない。又、ERaKOは、ERaKOAkt同様POMC 発現増加抑制されるが、過食傾向は mild であることから、血清中のインスリンによる摂食制御機構の重要性が考えられた。 Leptin-POMC axis の摂食制御機構の重要性が ERaKOAkt、ERaKO 雌マウスより明らかとなり、この経路に ERαが ligand-independent で機能することが示された。 ERαは、estrogen と結合して多くの遺伝子発現を転写レベルで制御し、この機構には estrogen と結合することが必須であると考えられてきた。しかし、近年、leptin を介する遺伝子発現制御において、estrogen 非結合下でも ERαが活性化される estrogen-independent pathway の存在が明らかにされてきているが、この経路が POMC neuron で POMC の発現に作用しているかの検討はなく、その機序の解明が今後の課題である。			

(論文審査の結果の要旨) 糖尿病モデル、Akita マウスはインスリン欠乏による過食を示す。過食度には性差があり、雄が雌より重度である。雄の過食は leptin の欠乏による、食欲抑制 neuropeptide、 pro-opiomelanocortin (POMC) の発現低下に起因している。しかしながら雌 Akita の過食メカニズムも含め、摂食調整機構は未解明な点も多い。 本研究では、エストロゲン受容体(ERα)を欠損させた雌 Akita・野生型(WT)マウスを作製し、Ovariectomy (Ovx)した Akita・WT と比較することで、ERα の摂食調整への関与を評価した。結果、ERα を欠損すると、摂食量亢進が糖尿病・非糖尿病下の両群で認められた一方、Ovx の摂食量への影響は減少傾向を示した。血清中のレプチンは ERα欠損・Ovx により増加を認めていた。POMC への応答性をリアルタイム PCR により比較検討すると、Ovx はレプチン増加に伴う POMC 発現増加を見せたが、ERα欠損は POMC 発現誘導性が妨げられていることが分かった。ERα が Leptin-POMC axis の摂食制御機構で重要に関与する事を示し、その機能はリガンド非依存的であることが示唆された。又、ERα 欠損は、糖尿病下で特に食欲亢進を示し、非糖尿病下における過食度との相違を認めたことから、ERα による食欲抑制機構は特にインスリン欠乏下で重要であることを同定した。 以上の研究は、ERα による摂食調整の新規機構の解明に貢献し、糖尿病下での過食メカニズム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みとめる。 なお、本学位授与申請者は、平成 23 年 2 月 14 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			