

氏 名	まさき めぐみ 正 木 めぐみ
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2963 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 分 子 医 学 系 専 攻
学位論文題目	Role of Meltrin α (ADAM12) in high-fat diet induced obesity (高脂肪食摂取により誘導される肥満におけるメルトリン α の役割)
論文調査委員	(主 査) 教 授 中 尾 一 和 教 授 横 出 正 之 教 授 稲 垣 暢 也

論 文 内 容 の 要 旨

ADAM (a disintegrin and a metalloprotease) ファミリーは分子内にディスインテグリン及びメタロプロテアーゼドメインをもつ膜貫通型メタロプロテアーゼ群であり、細胞表面の増殖因子や、サイトカインを切断することにより活性化することや、細胞間の相互作用に関わることが知られている。申請者の所属する研究室では、ADAM ファミリーに属するメルトリン α (ADAM12) を同定し、培養細胞を用いた研究から骨格筋の形成に関わることや、メルトリン α ノックアウトマウスを用いた研究から、体温調節に働く褐色脂肪組織の形成に関わることを示してきた。また、メルトリン α は、試験管内で HB-EGF や IGFBP-3 を切断することが報告されている。しかし、成体におけるメルトリン α の役割や機能については、不明であった。そこで、申請者は、褐色脂肪組織の形成過程に関わる多くの分子が、白色脂肪組織の形成や肥満にも関与していることに着目し、メルトリン α の肥満への関わりを検討した。

生き延びるメルトリン α ノックアウトマウスでは、脂肪形成には異常が見られなかった。ところが、メルトリン α ノックアウトマウスに高脂肪食を摂取させたところ、野生型マウスに比べ体重増加が顕著に低く、このマウスが高脂肪食摂取により誘導される肥満に対してマイルドな抵抗性を示すことを見いだした。肥満は1つ1つの脂肪細胞がさらに多くの脂肪滴を貯めて肥大することと、脂肪組織中の脂肪細胞の数が増えることの両方により脂肪組織が増大する現象である。ノックアウトマウスでは、高脂肪食により個々の脂肪細胞が野生型マウスと同程度に肥大することが認められた。それに対し、高脂肪食摂取後の脂肪組織中の細胞数が、これらのマウスでは明らかに少ないことが判明した。

これまでに、培養細胞を用いた研究では、分化誘導直後に脂肪前駆細胞の増殖が起こり、その後、脂肪細胞へと分化、成熟することが知られている。申請者は、上記の結果から、メルトリン α が高脂肪食で誘導される脂肪前駆細胞や未成熟な脂肪細胞の増殖に関わっているのではないかと考えた。そこで、野生型およびノックアウトマウスの脂肪組織から単離した S-V (stromal-vascular) 画分や、胎性繊維芽細胞を用いて、これらの細胞を分化誘導させたところ、ノックアウトマウス由来の細胞は、野生型由来のものに比べ、分化誘導後の増殖効率が低いことがわかった。

以上のことから、申請者は、メルトリン α が脂肪前駆細胞あるいは未成熟な脂肪細胞の増殖を介して、高脂肪食摂取で誘導される肥満に関与していることを明らかにした。これまで、肥満における脂肪細胞増殖のメカニズムについてあまりわかっていなかったことから、この現象に関わる新たな遺伝子を発見できたことにより、今後の肥満の病態の解明や治療に新たな可能性を与えたことの意義は大きいと考える。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ADAM (a disintegrin and a metalloprotease) ファミリーは分子内にディスインテグリン及びメタロプロテアーゼドメインをもつ膜貫通型メタロプロテアーゼ群であり、細胞表面の増殖因子や、サイトカインを切断することにより活性化することや、細胞間の相互作用に関わることが知られている。申請者は、ADAM ファミリーに属するメルトリン α

(ADAM12)が、体温調節に働く褐色脂肪組織の形成に関わることや、褐色脂肪組織の形成過程に関わる多くの分子が、白色脂肪組織の形成や肥満にも関与していることに着目し、メルトリン α の肥満への関わりを検討した。

まず、高脂肪食を摂取させたメルトリン α ノックアウトマウスでは、野生型マウスに比べ体重増加が顕著に低く、このマウスが高脂肪食摂取により誘導される肥満に対してマイルドな抵抗性を示すことを見出した。肥満は1つ1つの脂肪細胞がさらに多くの脂肪滴を貯えて肥大することと、脂肪組織中の脂肪細胞の数が増えることの両方により脂肪組織が増大する現象である。高脂肪食摂取後のノックアウトマウスにおいて、個々の脂肪細胞の肥大は野生型マウスと同程度であったが、脂肪組織中の細胞数が、野生型に比べ明らかに少ないことが判明した。そこで、メルトリン α が高脂肪食で誘導される脂肪前駆細胞や未成熟な脂肪細胞の新たな増殖に関わっているのではないかと考え、野生型およびノックアウトマウスの脂肪組織から単離したS-V (stromal-vascular)画分や胎仔繊維芽細胞について、分化誘導後の増殖を比較した。その結果、ノックアウトマウス由来の細胞は、野生型由来のものに比べ、増殖能が低いことがわかった。

以上のように、申請者は、メルトリン α が脂肪前駆細胞あるいは未成熟な脂肪細胞の増殖を介して、高脂肪食摂取で誘導される肥満に関与していることを明らかにした。これまで、肥満における脂肪細胞増殖のメカニズムについてあまりわかっていなかったことから、この現象に関わる新たな遺伝子を発見できたことにより、今後の肥満の病態の解明や治療に新たな可能性を与えたことの意義は大きいと考えられる。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値のあるものと認める。なお、学位授与申請者は、平成18年2月6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。