

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	長野 学
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1, 2 項該当		
論文題目 Activation of Classical Brown Adipocytes in the Adult Human Perirenal Depot Is Highly Correlated with PRDM16–EHMT1 Complex Expression (成人腎周囲領域の古典的褐色脂肪細胞活性は PRDM16–EHMT1 複合体の発現と高度に相関する)			
論文審査担当者			
主 査	教授	有廣 光司	印
審査委員	教授	横田 和典	
審査委員	准教授	亭島 淳	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>哺乳類の脂肪組織は、中性脂肪として余剰エネルギーを貯蔵する白色脂肪組織 white adipose tissue (WAT)と、組織特異的タンパク UCP1(uncoupling protein 1)を介した熱産生能をもつ褐色脂肪組織 brown adipose tissue (BAT)とに大別される。褐色脂肪細胞はさらにその発生学的由来や組織学的特徴から古典的褐色脂肪細胞(狭義の褐色脂肪細胞)と、カテコラミン刺激や寒冷刺激等の環境要因によって WAT 中に誘導されるベージュ脂肪細胞の少なくとも二種類に分類される。どちらも UCP1 などの熱産生に関わるタンパクを発現するなどの共通の特徴を持つが、その発生学的な違いに由来する遺伝子発現プロファイルや解剖学的位置は大きく異なっている。近年褐色脂肪細胞の活性化が、肥満や耐糖能異常を改善するとの報告もなされ、肥満克服のストラテジーとして褐色脂肪細胞の分化・機能制御が注目されている。しかし、成人における褐色脂肪細胞の分子的特徴については未だ不明な点が多い。そこで褐色脂肪細胞活性化モデルである成人褐色細胞腫患者の腎周囲領域から採取した脂肪組織を用いて、遺伝子発現解析、組織学的解析によって成人腎周囲領域の褐色脂肪細胞の分子的特徴の解明を目的とした。</p> <p>成人褐色細胞腫患者(PHEO)11 例と非機能性副腎腫瘍患者(NF)7 例の腎周囲脂肪組織を採取し、リアルタイム PCR 法による遺伝子発現解析、ウェスタンブロット法によるタンパク発現解析、免疫組織化学による形態学的解析を行なった。さらに遺伝子発現と臨床的特徴との関連について相関解析を行なった。PHEO 群では NF 群に比し UCP1 や cell death-inducing DFFA-like effector A(CIDEA)などの褐色脂肪特異的遺伝子・タンパク群の発現が有意に高かった。また免疫組織化学的にも PHEO 群では UCP1 陽性で、多房性の脂肪滴をもった脂肪細胞がみられ、褐色脂肪細胞として矛盾しない所見だった。この PHEO 群でみられた褐色脂肪細胞では古典的褐色脂肪細胞に特異的な遺伝子群の発現が有意に高かった。また免疫組織化学的に同細胞は古典的褐色脂肪細胞マーカーである EBF3 が陽性だった。さらにこの褐色脂肪細胞において褐色脂肪特異的遺伝子群の発現と、アドレナリン刺激の指標である尿中カテコラミン量との相関を認めなかった。しかし、褐色脂肪細胞の重要な転写因子である PR domain-containing protein-16(PRDM16)/ euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 1(EHMT1)複合体の遺伝子・タンパク発現と有意に相関していた。</p> <p>本研究によって、高カテコラミンへの暴露により褐色脂肪細胞が成人においても誘導されることが明らかとなった。また成人腎周囲領域褐色脂肪細胞はベージュ脂肪細胞ではなく古典的古典的褐色脂肪細胞の特徴をもっており、この結果はマウス等げっ歯類での既報と同様だった。さらに成人褐色脂肪細胞の誘導・活性化において PRDM16/EHMT1 複合体が重要な役割を果たし、PRDM16/EHMT1 複合体の活性化や安定化も肥満症治療の標的となりうる可能性が示唆された。</p> <p>以上の結果から、本論文は成人褐色脂肪細胞の分化制御機構の解明に重要な情報であり高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与</p>			

するに十分な価値あるものと認めた。

別記様式第7号（第16条第3項関係）

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	長野 学
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目 Activation of Classical Brown Adipocytes in the Adult Human Perirenal Depot Is Highly Correlated with PRDM16-EHMT1 Complex Expression (成人腎周囲領域の古典的褐色脂肪細胞活性は PRDM16-EHMT1 複合体の発現と高度に相関する)			
最終試験担当者			
主査	教授	有廣 光司	印
審査委員	教授	横田 和典	
審査委員	准教授	亭島 淳	
〔最終試験の結果の要旨〕			
判 定 合 格			
<p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成30年1月4日の第72回広島大学研究科発表会（医学）及び平成30年1月15日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 対照群を非機能性副腎腫瘍患者とした根拠は何か。また健常人の場合に腎周囲領域の脂肪細胞はどのような機能、役割を生体内で果たしているのか。 2. 高カテコラミン血症によって褐色脂肪細胞が再誘導されたという根拠は何か。また褐色細胞腫患者においてカテコラミン以外の因子が褐色脂肪細胞を再誘導した可能性はないのか。 3. 褐色脂肪細胞を多くもつモデル動物や、褐色脂肪細胞を活性化する <i>in vitro</i> モデルは存在するか。 4. カテコラミン刺激によって PRDM16-EHMT1 複合体の発現は変化するのか。またカテコラミン刺激によって複合体の相互作用に変化はあるのか。 5. 今回得た脂肪組織は褐色細胞腫に直接触れていた脂肪なのか。また腫瘍との位置関係によって脂肪細胞の性質に違いはみられるのか。 <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			