

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (農 学)	氏名	楊 波
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目 白色脂肪組織特異的 amphiregulin 過剰発現マウスの作製、および形質の解析			
論文審査担当者			
主 査	准教授	矢中 規之	
審査委員	教 授	浅川 学	
審査委員	教 授	島本 整	
審査委員	教 授	島田 昌之	
〔論文審査の要旨〕			
<p>生活習慣の欧米化に伴うカロリーの過剰摂取によって、皮下、および内臓周囲の白色脂肪組織重量は増大し、肥満病態が引き起こされる。特に、内臓脂肪性肥満はメタボリックシンドローム発症の基礎疾患であり、高血圧や高血糖、脂質代謝異常が組み合わさることにより冠動脈や脳血管の動脈硬化を招くなど、極めて重要な社会問題となる。白色脂肪細胞は、カロリー摂取量の増加に基づく余剰エネルギーを中性脂肪の形態で蓄積し、蓄積された中性脂肪は必要に応じて分解されことでエネルギー供給において重要な役割を果たす一方で、その肥満発症に伴う白色脂肪組織の増大には、脂肪組織の大部分を構成する白色脂肪細胞自身の細胞サイズの増大（肥大化）のみならず、脂肪細胞数の増加が誘導されると考えられている。白色脂肪細胞の増殖に関する知見は得られつつあるが、肥満発症時の白色脂肪細胞の数の制御、特に肥満白色脂肪細胞組織における細胞数の増加の分子メカニズムは未解明のままである。一方、脂肪細胞はアディポサイトカインと呼ばれる多様な生理活性物質の分泌を通して全身性の代謝調節を担っており、また肥満発症に伴う白色脂肪組織でのアディポサイトカインの分泌異常が生活習慣病のみならず、種々の癌発症への関与も示唆されている。しかしながら、アディポサイトカインの産生機構や生理作用の分子メカニズムなどについて未解明な部分が多く、さらに、発癌に関与する未同定のアディポサイトカインの存在も示唆されている。</p> <p>本論文では、当研究室において以前に実施された DNA microarray 法を用いた遺伝性肥満モデル(db/db)マウスの白色脂肪組織における遺伝子発現の網羅的な解析結果を参照することで、肥満発症や病態の進行に伴って発現上昇する遺伝子群から細胞増殖に関与する候補因子として amphiregulin (以下、AREG) を単離し、さらに白色脂肪組織における特異的に AREG を過剰発現するトランスジェニックマウス (AREG Tg マウス) の樹立を行った。また、肥満白色脂肪組織の形成機構において高発現させた AREG の生理的意義の解明、および AREG 遺伝子を有する遺伝性肥満 db/db マウスを新たに作出することで、遺伝性肥満モデルマウスの肥満発症における AREG の病態的な役割の解明を目指した。また、肥満発症に伴ってマクロファージ細胞マーカーの発現量と AREG の発現量には正の相関が認められ、M1 様マクロファージ細胞における AREG の発現が認められたことから、肥満白色脂肪組織における AREG の発現上昇には白色脂肪組織内に浸潤する M1 様マクロファージ</p>			

細胞が関与し、肥満白色脂肪組織における慢性炎症と関連している可能性が示された。さらに、*aP2* 遺伝子プロモーターによって白色脂肪組織において AREG を高発現する AREG Tg マウスの樹立し、形質の解析を行ったところ、予想に反して白色脂肪組織重量が有意に減少することが示され、AREG は肥満発症の際の脂肪細胞の肥大化を抑制する負の制御因子である可能性が示唆された。AREG 遺伝子を有する遺伝性肥満 db/db マウスにおいても白色脂肪組織重量が有意に減少したことや DSS 誘導性大腸炎モデルにおける回復期において体重増加が有意に抑制され、白色脂肪組織重量のみが有意に減少したことからも、AREG が白色脂肪組織の形成に抑制的に作用するアディポサイトカインである可能性が強く示唆された。一方、AREG は様々な細胞増殖、および細胞分化に関与し、主に上皮系細胞である乳癌細胞や肺癌細胞に対する増殖因子として強力な生理作用を有することが示されている。特に、AREG は肺癌形成において重要な病態的役割が示唆されており、本研究は白色脂肪組織から分泌された AREG が新規のアディポサイトカインとして、他組織の生理機能に対して影響を与えるのみならず、発癌への関与についても示唆されるものである。

したがって、本研究成果は食品学など農学分野において大きく貢献するものであり、審査の結果、本論文の著者は博士（農学）の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。