

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（薬科学）	氏名	ARINI ISNANI PRENINKA
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目			
<p>HOMOCYSTEINE CAUSES NEURONAL LEPTIN RESISTANCE AND ENDOPLASMIC RETICULUM STRESS （ホモシステインは神経細胞におけるレプチン抵抗性と小胞体ストレスを誘導する）</p>			
論文審査担当者			
主査	教授	古武 弥一郎	印
審査委員	教授	酒井 規雄	
審査委員	准教授	横大路 智治	
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>肥満は，糖尿病や脂質異常症などの生活習慣病やガンなどの疾患発症の原因となることから，肥満のメカニズム解明はこれらの疾患発症予防や治療に重要であると考えられる。レプチンは，主に脂肪細胞より循環血液中に分泌されて，脳の視床下部に作用して節食抑制・エネルギー代謝亢進作用により抗肥満効果を発揮するホルモンである。しかし，肥満患者においては，レプチンの作用が正常に働かなくなる，すなわちレプチン抵抗性の状態であることが知られており，現在レプチン抵抗性が肥満の一つの原因となると考えられている。しかしながら，どのようなメカニズムで生体がレプチン抵抗性を形成するかについては明らかにされていない点が多く存在する。現在までの研究で，小胞体内における異常タンパク質の蓄積によって生じる小胞体ストレスがレプチン抵抗性の原因となる可能性を，当研究室を含めたいくつかの研究室が報告している。本研究では，レプチンが主に中枢神経系に作用することから，神経細胞を用いて，レプチン抵抗性の一つの原因としてホモシステインが関わる可能性を検証した。</p> <p>本研究において，細胞は OB-Rb レプチン受容体を恒常的に発現させた神経細胞である SH-SY5Y-Ob-Rb 細胞を用いた。本細胞にレプチンを処置するとレプチンシグナルの下流である STAT3 のリン酸化が亢進することが確認された。そこで，本神経細胞にホモシステインを処置してレプチンによる STAT3 シグナル活性の変化を観察した。その結果，ホモシステインはレプチンによる STAT3 シグナル活性を抑制することが明らかになった。一方で，ホモシステイン類縁体であるメチオニンやシステインを用いて同様に検討したところ，ホモシステインのような有意なレプチンシグナル抑制効果は観察されなかった。従って，ホモシステインによるレプチンシグナル抑制効果は特異的である可能性が示唆された。さらに，レプチン同様に JAK2-STAT3 経路を惹起する IL-6 シグナル伝達に対するホモシステインの影響を検討したところ，IL-6 シグナル伝達に対しては，ホモシステインは抑制効果を示さ</p>			

ないことが明らかになった。従って、ホモシステインはレプチン受容体を介する JAK2-STAT3 シグナルに対して抑制効果がある可能性が明らかになった。また、ホモシステインは小胞体ストレス関連因子である HERP の誘導を惹起した一方、ホモシステイン類縁体であるメチオニンやシステインは HERP を誘導しなかった。従って、ホモシステインは他の類縁体とは異なり、小胞体ストレスを介してレプチン抵抗性を惹起している可能性が推察された。

以上より、本研究は脳神経系におけるレプチン抵抗性・肥満発症機構のメカニズムの一つとして、ホモシステインによる小胞体ストレスが関わる可能性を示唆し、肥満発症の新しいメカニズムの一端を明らかにした。

よって審査委員会委員は、本論文が ARINI ISNANI PRENINKA 氏に博士（薬科学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。