

(様式第 9 号)

学位論文審査の結果の要旨

氏 名	Ferdous Khan
審査委員	主査 横田一成 印 副査 赤壁善彦 印 副査 一柳 剛 印 副査 地阪光生 印 副査 吉清恵介 印
題 目	Specific action of prostacyclin on adipogenesis at different stages of cultured adipocytes (培養脂肪細胞の異なるステージでの脂肪細胞形成に対するプロスタサイクリンの特異的作用)
審査結果の要旨 (2,000 字以内)	
<p>今回の研究は、培養脂肪細胞の異なるステージでの脂肪細胞形成に対する、別名でプロスタグランジン (PG) I_2とも呼ばれるプロスタサイクリンの特異的な作用を解明した研究である。</p> <p>アラキドン酸 (AA) とその関連物質のプロスタノイド類は、培養条件やライフステージより複雑な作用を及ぼす。ここでは、3-イソブチル-1-メチルキサンチン (IBMX) を含まない条件で、分化誘導期における培養 3T3-L1 前駆脂肪細胞を外因性の AA で前処理したときの成熟期の脂肪蓄積に対する効果を検討した。このアラキドン酸による前処理は、脂肪細胞形成の遺伝子マーカーの発現の亢進で明らかのように、成熟期の脂肪細胞形成を有意に促進した。この AA での前処理の促進効果は、シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害剤を共存させることにより抑制された。外因性のプロスタノイドやその関連物質のなかで、PGI_2 の IP 受容体に選択的なアゴニストである MRE-269 は、脂肪細胞での脂肪蓄積を著しく促進した。アラキドン酸 COX 経路の遺伝子発現の解析により、誘導性 COX-2、膜結合性 PGE 合成酵素-1、および PGF 合成酵素は、AA で処理した培養前駆脂肪細胞でより大きく減少した。対照的に、COX-1、細胞質可溶性の PGE 合成酵素、および PGI 合成酵素は、常在性で一定のままであった。AA で培養前駆脂肪細胞を処理すると、分化誘導期において脂肪細胞形成に促進的な PGI_2 の生合成は促進されたが、脂肪細胞形成に抑制的な PG 類として作用する PGE_2 と $PGF_2\alpha$ の生成が減少するに至った。さらに、</p>	

PGE₂ と PGF₂α のプロスタノイド受容体のそれぞれに対応する EP4 と FP の遺伝子発現レベルは、AA の添加により徐々に抑制されたが、対照的に PGI₂ の IP 受容体は比較的に一定であった。従って、これらの結果は、IBMX のない条件で分化誘導期に培養前駆脂肪細胞を AA で前処理したときの成熟期後の脂肪細胞形成に対する促進効果において、内因性 PGI₂ の主要な役割を暗示している。

本研究室では、以前に培養脂肪細胞が PGI 合成酵素とプロスタノイド IP 受容体の遺伝子発現の正の調節作用により、プロスタサイクリン、すなわち PGI₂ を生合成する能力を持つことを示している。いかに、プロスタサイクリンが脂肪細胞形成を制御しているかを解明するために、今回、培養脂肪細胞の成熟期の脂肪蓄積に対するプロスタサイクリンと IP 受容体の特異的アゴニストもしくはアンタゴニストの効果を探究した。外因性の PGI₂ と、MRE-269 やトレプロスチニルのような IP 受容体に対する選択的なアゴニスト類は、COX 阻害剤のアスピリンによる脂肪蓄積の阻害を回復した。一方、CAY10441 や CAY10449 のような IP 受容体に対する選択的なアンタゴニストは、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPAR)γ に特異的なアンタゴニストの GW9662 のように脂肪蓄積を抑制するのに効果的であった。従って、プロスタサイクリンの脂肪細胞形成の促進作用は、脂肪細胞の成熟期に発現される IP 受容体を介する作用により説明できる。培養脂肪細胞を PPARγ の活性剤であるトログリタゾンとともに、PGI₂ あるいは MRE-269 のいずれかと培養すると、それぞれの化合物そのものよりも脂肪蓄積を付加的に促進することが示された。その MRE-260 とトログリタゾンの相加的な効果は、CAY10441 ではなくて GW9662 とともに培養することで、ほとんど抑制された。MRE-269 は GW9662 により抑制された脂肪細胞形成を回復することができなかったが、トログリタゾンの濃度を増加させると、CAY10441 の阻害効果を濃度依存的に回復することが見出された。このことは、IP 受容体を介する脂肪細胞形成の促進のための下流因子としての PPARγ の重要な役割を示している。培養脂肪細胞を細胞透過性の安定な cAMP 類縁体あるいは cAMP レベルを高める試薬としてのフォルスコリンで処理すると、アスピリンによる阻害効果が部分的に解除された。しかし、フォルスコリンにより増加した過剰の cAMP レベルは脂肪細胞形成を低下した。プロテインキナーゼ A (PKA) の細胞透過性阻害剤の H-89 の添加は、脂肪蓄積に対する PGI₂ もしくは MRE-269 の促進効果に効果がなかった。これにより、IP 受容体により仲介される脂肪細胞形成の促進には PKA の活性化が必要でないことが示唆される。

以上のように、本論文で記載されている研究成果は、脂質生物学分野の発展に寄与する重要な研究であり、学位論文として十分な価値を有する。申請者は、本学連合農学研究科において博士（農学）の学位を与えるのに適合していると判断した。