

学位論文審査の結果の要旨

Summary of Doctoral Dissertation Examination

氏 名/Name	Michael Nii Nartey Nartey										
審査委員 Examining Committee	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">Chief Examiner 主 査</td> <td style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">清水 英寿 (署名)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">Assistant Examiner 副 査</td> <td style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">一柳 剛 (署名)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">Assistant Examiner 副 査</td> <td style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">赤壁 善彦 (署名)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">Assistant Examiner 副 査</td> <td style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">室田 佳恵子 (署名)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">Assistant Examiner 副 査</td> <td style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">地阪 光生 (署名)</td> </tr> </table>	Chief Examiner 主 査	清水 英寿 (署名)	Assistant Examiner 副 査	一柳 剛 (署名)	Assistant Examiner 副 査	赤壁 善彦 (署名)	Assistant Examiner 副 査	室田 佳恵子 (署名)	Assistant Examiner 副 査	地阪 光生 (署名)
Chief Examiner 主 査	清水 英寿 (署名)										
Assistant Examiner 副 査	一柳 剛 (署名)										
Assistant Examiner 副 査	赤壁 善彦 (署名)										
Assistant Examiner 副 査	室田 佳恵子 (署名)										
Assistant Examiner 副 査	地阪 光生 (署名)										
題 目 Title	Control of adipogenesis program by arachidonic acid and prostanoids during the differentiation phase of adipocytes 脂肪細胞の分化期におけるアラキドン酸およびプロスタノイドによる脂肪細胞分化プログラムの制御										
<p>肥満は生活習慣病を悪化させる主要因の一つで、その制御は現代人の健康管理における重要な課題である。肥満を制御するには、脂肪細胞の形成機構を解明する必要がある。Nartey氏は、肥満細胞の形成におけるアラキドン酸およびそれに由来するプロスタノイドの作用を解明することにより、肥満をより精密に制御できる可能性を本論文の第1章に詳述している。</p> <p>脂肪細胞の形成は、代表的なモデル細胞株であるマウス線維芽細胞由来前駆脂肪細胞 3T3-L1株を用いて詳細に検討されてきている。本株は、特定の刺激で増殖期から分化期に入り、続く成熟期を通じて脂肪を蓄積し、成熟脂肪細胞となる。成熟脂肪細胞への分化を決定する分化期の理解は、肥満の制御における重要な課題である。分化期にアラキドン酸を投与すると脂肪生成が抑制される。その機構を解明するために、Nartey氏は、分化期のアラキドン酸投与で起こる各種プロスタノイド生成および関連遺伝子発現の変動を詳細に解析した。その結果、脂肪生成抑制性プロスタノイドであるPGI₂およびPGF_{2α}が増加し、脂肪生成促進性プロスタノイドであるΔ¹²-PGJ₂およびPGI₂はそれぞれ不変および減少することを確認した。さらに、分化を決定づける遺伝子(<i>C/Ebpf</i>, <i>C/Ebpδ</i>, <i>C/Ebpα</i>および<i>Pparγ</i>)および成熟期に脂肪生成を促進する遺伝子(<i>Lpl</i>, <i>Glut4</i>および<i>Leptin</i>)の発現がすべて抑制されることを見出した。一方で、アラキドン酸投与の影響は、Δ¹²-PGJ₂またはPGI₂を共に投与しても緩和されないことを見出した。また、生体内でアラキドン酸生成の前駆体となるリノール酸を同様に投与しても効果がないことを見出し、肥満を抑制する上でアラキドン酸の作用の重要性を示唆した。これら、脂肪細胞の分化期におけるプロスタノイドの重要性を確立するに至った研究成果は、本博士論文の第2章に詳述されている。</p> <p>3T3-L1株の脂肪生成にPGD₂は相反する作用を及ぼす。本株は、リポカリン型PGD₂合成酵素(L-PGDS)および2種類のPGD₂受容体DP1およびDP2を発現している。成熟期のPGD₂投与は脂肪生成を促進する。ここでは、PGD₂から非酵素的に生成するPGJ₂誘導体(15-deoxy-PGJ₂およびΔ¹²-PGJ₂)によるPPAR_γ活性化の関与も想定されている。一方で、L-PGDS発現の抑制は脂肪生成を促進し、逆に、安定過剰発現は脂肪生成を抑制する。PGD₂の複雑な作用のしくみを解明するために、Nartey氏は分化期に着目し、さらに、PGD₂の安定誘導体である11-deoxy-11-methylene-PGD₂(11d-11m-PGD₂)を用いて解析した。その結果、分化期にPGD₂または11d-11m-PGD₂を与えると、成熟期での脂肪生成、および、関連する遺伝子群(<i>Pparγ</i>, <i>Adiponectin</i>, <i>Lpl</i>)の発現がともに低下することを確認し、PGD₂が脂肪細胞への分化を抑制することを明らかにした。さらに、DP1およびDP2の</p>											

合成アゴニストはこの分化抑制作用を示さず、また、これらアゴニストが共存しても PGD₂ の作用は変わらないこと、さらには、分化期に作用する PGD₂ が成熟期における DP1 および DP2 の発現を抑制することから、分化期において、PGD₂ は、DP1 および DP2 とは異なる未知の受容体を介した新たなシグナル系を発動する可能性を示唆した。一方で、PGD₂ の作用は、IP 受容体のアゴニストにより抑制されるとの複雑なクロストークが作動することも明らかにした。これら分化期における新たな制御機構を示唆するに至った研究結果は、本博士論文の第3章に詳述されている。

以上の研究から、3T3-L1 細胞の分化期でのアラキドン酸投与が、生成するプロスタノイドの種類の変化および分化期よび成熟期に働く諸遺伝子の発現抑制を経て、脂肪生成抑制へと至る過程が明確となった。さらに、分化期に投与する PGD₂ は脂肪生成を抑制し、その過程で成熟期における PGD₂ 受容体 DP1 および DP2 の発現を抑制する複雑な情報伝達ネットワークが働くことを示した。これらのまとめは、本博士論文の第4章に詳述している。

本研究は、前駆脂肪細胞が脂肪形成を決定する分化期における細胞情報伝達系を解明するために、プロスタノイドの作用を詳細に検討したものである。その中で、前駆脂肪細胞におけるプロスタノイド生成の特徴的な変化が脂肪生成抑制に至ることを見出し、さらに、未知の PGD₂ シグナル系の存在を示唆した。これらの研究成果は、学位論文として十分な価値を有するものと判定した。