

(様式第 9 号)

学位論文審査の結果の要旨

氏 名	Mahammad Salim Hossain
審査委員	主査 横田一成 印 副査 地阪光生 印 副査 赤壁善彦 印 副査 一柳 剛 印 副査 西村浩二 印
題 目	Health science studies on the roles of bioactive lipids in adipogenesis, adipocyte inflammation, and metabolic syndrome (脂肪細胞形成、脂肪細胞の炎症、及びメタボリックシンドロームにおける生理活性脂質の役割に関する健康科学研究)
審査結果の要旨 (2,000 字以内)	
<p>本研究では、脂肪細胞形成、脂肪炎症、そして、メタボリックシンドロームに関与する生理活性脂質の新規な役割と脂質パラメーターに関する健康科学研究に取り組んだ。</p> <p>まず、アラキドン酸シクロオキシゲナーゼ (COX) 経路のプロスタグランジン (PG) D₂ や J₂ シリーズの PG 類の生合成に着目した。そのうち、PGJ₂ シリーズは、核内受容体のペルオキシソーム増殖剤応答性因子 (PPAR)γの活性化を介して脂肪細胞形成を促進する。今回の研究では、培養脂肪細胞の成熟期の初期の段階では、内因性のΔ^{12}-PGJ₂の生成量が 15d-PGJ₂のそれよりも高い濃度で検出された。また、脂肪蓄積量や脂肪細胞の形成過程で特徴的に発現する遺伝子マーカーの発現に対する効果を見たところ、Δ^{12}-PGJ₂は、15d-PGJ₂に比較して効能は弱いものの、両者とも脂肪細胞の形成過程を有意に促進した。従って、両方の J₂シリーズの PG 類は、PPARγの活性化を介して成熟期の脂肪細胞の形成促進に貢献できることがわかった。</p> <p>次に、培養脂肪細胞でリポカリン型 PGD 合成酵素 (L-PGDS)の発現レベルを制御するために、マウスの L-PGDS を暗号化している cDNA を持つ動物培養細胞の発現ベク</p>	

ターで、3T3-L1 細胞を安定に形質転換した。その結果、L-PGDS のクローン化された安定の形質転換細胞は、外因性アラキドン酸より PGD₂ の生成を有意に促進した。さらに、形質転換細胞の Δ^{12} -PGJ₂ を生成する能力は、脂肪細胞の成熟期により大きく増加した。今回の培養の安定化形質転換細胞での L-PGDS の持続的な発現は、脂肪細胞の成熟期での脂肪蓄積を阻害しており、脂肪形成プログラムの負の調節を反映する脂肪細胞特異的なマーカー遺伝子の低下も起こっていた。今回の結果は、L-PGDS の前駆脂肪細胞での安定発現による PG 類の作用とは別の脂肪細胞形成の阻害が認められた。

別の研究として、私は、PGJ₂ 関連物質が脂肪細胞の成熟期において炎症促進のケモカインである単球の化学走化性タンパク質-1 (MCP-1) の遺伝子発現を調節できるかを検討した。COX アイソフォームに対する選択的及び非選択的な阻害剤のそれぞれが、PPAR γ 遺伝子の発現誘導を抑制して脂肪の蓄積を著しく阻害した。そこで、PGJ₂ シリーズの化合物の免疫測定により、培養脂肪細胞では 15d-PGJ₂ よりも Δ^{12} -PGJ₂ の方が多く生成されることが明らかになった。そのことは、これらの内因性 PGJ₂ シリーズが脂肪細胞形成の関与することを意味する。今回の研究は、生体内の脂肪組織での炎症性因子の遺伝子発現の調節における内因性 PGJ₂ シリーズの役割を理解するためのさらなる研究の促進に貢献すると考えられる。

糖尿病は、肥満や座りがちの生活習慣の広範な増加のために、世界的に流行するようになっている。本研究では、バングラデシュの海岸地域の糖尿病患者のメタボリックシンドロームを評価した。今回の結果より、2型糖尿病の患者の 47.0%は、メタボリックシンドロームの病気になっていた。女性の 58.6%は、男性の 36.1 よりもメタボリックシンドロームの病気になっている率が高かった。メタボリックシンドロームの他の危険因子を見ると、女性では、肥満と高トリグリセリド血症が認められ、それに続いて高密度リポタンパク質 (HDL) レベルの低下が顕著であった。それに対して、男性は、HDL レベルの低下と高トリグリセリド血症に続いて高血圧が多く観察された。これらの結果は、異なる集団でのメタボリックシンドロームを同定することの重要性を示した。

以上のように、脂肪細胞形成での PGJ₂ 代謝産物の生合成と作用の解析や L-PGDS の過剰発現系での研究から、標的酵素の活性調節、あるいは、受容体のアゴニストもしくはアンタゴニストを通して、関連する代謝病の制御に関する有用な知見を得た。また、今回の研究は、脂肪細胞の炎症における活性脂質の役割に関する新規の結果を提供することができた。さらに、特定地域の糖尿病患者のメタボリックシンドロームに関係する特異な脂質パラメーターを解明した。従って、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。