

(別紙様式第7号)

## 学位論文審査の結果の要旨

氏名	Abu Asad Chowdhury
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	Novel roles of 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J <sub>2</sub> and lipocalin-type prostaglandin D synthase in adipogenesis program of cultured preadipocytes (培養前駆脂肪細胞の脂肪形成プログラムにおける 15-デオキシ- $\Delta^{12,14}$ -プロスタグランジン J <sub>2</sub> とリポカリン型プロスタグランジン D 合成酵素の新規の機能に関する研究)
審査結果の要旨 (2,000 字以内)	
<p>本論文は、脂肪細胞へ分化する培養前駆脂肪細胞株を用いて、生育期から分化誘導期を経て成熟期に至る脂肪細胞形成プログラムにおける 15-デオキシ-<math>\Delta^{12,14}</math>-プロスタグランジン J<sub>2</sub> とリポカリン型プロスタグランジン D 合成酵素の新規な役割を解明した研究である。</p> <p>本研究では、まず、プロスタグランジン(PG)D<sub>2</sub> とその脱水産物である PGJ<sub>2</sub> シリーズの特異的な役割に焦点をあて、脂肪細胞の異なるライフステージにおける脂肪形成の制御に関与するアラキドン酸シクロオキシゲナーゼ (COX) 経路の新規の役割を探求することを試みた。培養前駆脂肪細胞は、細胞増殖因子のホルボール 12-ミリステート 13-酢酸とカルシウムイオノフォア A23187 の混合物で増殖期に刺激すると COX-2 の誘導を介して PGE<sub>2</sub> と PGF<sub>2<math>\alpha</math></sub> の生成を促進することができる。私は、培養前駆脂肪細胞での内因性 PG 類の生成誘導に対する 15-デオキシ-<math>\Delta^{12,14}</math>-PGJ<sub>2</sub> (15d-PGJ<sub>2</sub>) の相互作用を研究した。15d-PGJ<sub>2</sub> は、転写因子 NF-<math>\kappa</math>B の活性化の低下にともなう COX-2 の誘導を抑制することによって細胞応答による内因性 PG 類の生合成を著しく阻害した。対照的に、<math>\Delta^{12}</math>-PGJ<sub>2</sub> とトログリタゾン、ほとんど、阻害効果を示さず、このことは、15d-PGJ<sub>2</sub> の作用がペルオキシソーム増殖性応答性受容体<math>\gamma</math>の活性化とは別の機構であることを意味する。NF-<math>\kappa</math>B の特異的な阻害剤のピロリジンジチオカルバメート</p>	

( PDTC ) は、前駆脂肪細胞でのそれらの PG 類の生合成の誘導を効果的に阻害した。生育期のみにおいて細胞因子に応答して前駆脂肪細胞により生成される内因性の PG 類は、脂肪細胞の分化や成熟に至る脂肪形成プログラムを自己作用的に阻害した。これらの効果は、15d-PGJ<sub>2</sub> あるいは PDTC とともに前駆脂肪細胞をさらに処理することにより解除された。しかし、15d-PGJ<sub>2</sub> のみでは、促進効果がなかった。さらに、15d-PGJ<sub>2</sub> は、前駆脂肪細胞での脂肪形成プログラムに対する外因性の PGE<sub>2</sub> あるいは PGF<sub>2α</sub> の阻害効果に対しては解除する効果がなかった。以上を合わせて考えると、15d-PGJ<sub>2</sub> は、前駆脂肪細胞での脂肪形成プログラムを抑制する内因性 PG 類の生合成の誘導に至る COX 経路を抑制できる。

次に、脂肪細胞は、脂肪形成の促進あるいは脂肪形成の阻害を示す PGD<sub>2</sub> とその他の関連プロスタノイド類の生合成に関与するリポカリン型の PGD 合成酵素( L-PGDS ) を優先的に発現する。培養脂肪細胞とその前駆細胞での L-PGDS の役割を評価するために、我々は、アンチセンス方向で L-PGDS の全長 cDNA を持つ哺乳動物細胞の発現ベクターで安定な発現による培養 3T3-L1 前駆脂肪細胞での L-PGDS の細胞内発現を阻害することを試みた。その結果、L-PGDS をアンチセンス方向に持つクローン化トランスフェクタント細胞は、L-PGDS の転写レベルとタンパク質レベルの減少を示した。それにより、外因性及び内因性のアラキドン酸からの PGD<sub>2</sub> 合成の有意な阻害となった。一方、PGE<sub>2</sub> 合成は、ほとんど影響を受けなかった。このことは、COX や PGE 合成酵素に対しては阻害効果を示さないということの意味している。アンチセンスの L-PGDS で安定な形質転換細胞は、成熟期における培養脂肪細胞での脂肪蓄積の促進を著しい促進を誘導した。さらに、誘導因子のよる刺激がなくても、アンチセンス方向の L-PGDS でのトランスフェクタント細胞では、自発的な脂肪蓄積が生じた。遺伝子発現の研究により、アンチセンスの L-PGDS で形質転換された細胞では、脂肪細胞に特有のマーカ―遺伝子の発現促進が明らかになった。従って、このことは、脂肪形成プログラムの促進方向への調節を示している。脂肪形成の促進は、PGE<sub>2</sub> や PGF<sub>2α</sub> のような脂肪形成に抑制的なプロスタノイド類により有意に阻止された。その一方、脂肪蓄積は、脂肪形成促進性の 15d-PGJ<sub>2</sub> によりさらに増大した。これらの結果は、L-PGDS の発現レベルが安定に減少した状態は、PGJ<sub>2</sub> シリーズの脂肪形成促進作用とは独立した細胞内機構で脂肪形成プログラムを正の方向に制御するということを示唆する。

以上のように、本論文は、脂肪細胞の形成過程における PGD<sub>2</sub> の生成に関与する生合成酵素の発現制御や COX 経路に対する PGJ<sub>2</sub> 関連物質の相互作用について新規の役割を提供した。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新規の知見であり、学位論文として十分な価値を有する。従って、本学生は、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。