

学位論文審査の結果の要旨

氏 名	Mohammad Shahidur Rahman
審査委員	<p>主 査 横田 一成 (印)</p> <p>副 査 赤壁 善彦 (印)</p> <p>副 査 一柳 剛 (印)</p> <p>副 査 地阪 光生 (印)</p> <p>副 査 清水 英寿 (印)</p>
題 目	Studies on serum parameters associated with metabolic syndrome and pro-adipogenic effects of prostaglandin D₂ and its stable analogue
審査結果の要旨 (2,000字以内)	
<p>脂肪細胞形成は、体脂肪量とエネルギーの恒常性を調節する点において重要な側面である。最近、産業の発達した国や新しく発展している国において白脂肪組織に異常に貯蔵された脂肪を伴う肥満の著しい増加がある。肥満は、インスリン抵抗性とその関連の代謝症候群の進行における主要な危険因子として認められる。本研究では、代謝症候群に関係する血清パラメーターとプロスタグランジン (PG) D₂ とその安定で同じ立体性の類縁体の脂肪形成の促進効果に関する健康科学研究を行った。</p> <p>近年、代謝症候群の人々の数の顕著な増加が認められる。それは、流行病であり、タイプ-2型糖尿病や心臓血管病のような他の生活習慣病を広くに認知する。代謝症候群の進行に関する可能な理由を見いだす研究はあまり行われていない。そのことは、この代謝症候群を治療するのに大変重要であると考えられる。そこで、ビタミンCのような血清の抗酸化剤、主要な無機物 (Ca, Na, K) 及び微量元素濃度 (Zn, Fe) を調べて、代謝疾患の患者の血清レベルの関係を明らかにすることを試みた。本研究で、ビタミンCは対照の被験者よりも代謝症候群の患者で有意に ($p < 0.05$) 低い濃度であることが見いだされた。血清の微量元素 (Zn, Fe) と主要無機質 (Ca, Na, K) の分析では、対照群に比較して代謝症候群の患者で有意なレベル ($p < 0.05$) で低濃度であることが分かった。ピアソンの相関関係の解析で、血液中のグルコースとFeの関係、およびトリグリセリドとZnのレベルの関係には負の相関関係あることが解明された。今回の研究に基づくと、ビタミンC、Zn、Fe、Ca、K及びNaのレベルの不足は、代謝症候群の病態発症と強く関係していることが確認された。抗酸化物、主要な無機質、及び微量元素の食事による供給は、代謝症候群の治療効果を推進して、その合併症を低減するかもしれない。さらに、生活習慣と治療法の変化は、脂肪蓄積を低下して、肥満に関係する罹患率や死亡率の増加を予防する利点を提供できると思われる。</p> <p>PGD₂ は比較的不安定で非酵素的に脱水されてPGJ₂ 誘導体に変換され、それらは脂肪細胞形成のマスター調節物質であるペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPAR)γ を活性化することにより脂肪細胞形成の促進因子として役立つことが知られている。11-デオキシ-11-メチレン-PGD₂ (11d-11m-PGD₂) は、11-ケト基が外環のメチレン基に置き換わった新規で化学的に安定な同じ立体性のPGD₂ 類縁体である。ここでは、PGD₂ と11d-11m-PGD₂ の脂肪細胞形成の促進効果を探究し、培養脂肪細胞の成熟期での作用様式の相違を比較することを試みた。</p>	

用量依存性の研究により、11d-11m-PGD₂は天然のPGD₂よりもシクロオキシゲナーゼ阻害剤のインドメタシンの存在下で抑制された脂肪蓄積を促進するのに有意に強い作用であった。これらの脂肪細胞形成の促進効果は、脂肪細胞形成のマーカーのより高い遺伝子発現レベルで証明される様に脂肪細胞形成の正の調節により引き起こされた。転写レベルの解析で、リポカリン型PGD合成酵素と共にPGD₂に対する細胞表面受容体、すなわち、2つのサブタイプのDP₁とDP₂（Th2細胞で発現される化学走化性受容体の相同性分子（CRTH2））の遺伝子発現の亢進が明らかになった。DP₁、CRTH2、及びPPAR_γに対する特異的アゴニストは、インドメタシンにより低下する脂肪細胞形成を促進するのにかなり効果的であった。PGD₂の作用は、DP₁とPPAR_γに対する特異的なアンタゴニストにより抑制された。対照的に、11d-11m-PGD₂の効果は、DP₁に対するものよりもCRTH2に対する選択的なアンタゴニストにより強く阻害された。一方、PPAR_γアンタゴニストのGW9662は、ほとんど阻害効果がなかった。これらの結果は、PGD₂がDP₁とPPAR_γの作用を主に介して脂肪細胞形成の促進効果を及ぼすが、脂肪細胞形成に対する11d-11m-PGD₂の促進効果は、CRTH2との相互作用により優先的に起こることを示す。

以上のように、本研究の成果は、生活習慣病の発生や進行に関連する代謝症候群に関する患者の血液パラメーターの解析での主要及び微量元素の濃度変化の意義を解明することができた。また、脂肪細胞形成における生理活性脂質であるPGD₂やその安定類縁体の作用の効能や作用機構に関して有用な知見を提供しており、脂質生物学分野の研究の発展に大きく貢献すると考えられる。従って、研究内容は新規性があり、学位論文として高い価値を有するものと判断した。