

## 論文審査の結果の要旨

インスリンによる脂肪細胞の数とサイズの制御機構の解明

Clarification of Regulatory Mechanisms for Determining Number  
and Size of Adipocytes by Insulin

論文提出者 伊藤 実 (Itoh, Minoru)

近年の脂肪組織の研究は、この組織が空腹時に脂肪酸を放出する単純なエネルギー貯蔵器官であるという従来の見方を一変させ、数多くの生理活性分子を分泌する器官でもあることを明らかにした。肥満に伴う小型脂肪細胞から肥大化脂肪細胞への変化も、インスリン感受性分子の分泌減少とインスリン抵抗性惹起分子の分泌亢進として理解され、こうした脂肪組織からのシグナルの変化が肥満により引き起こされる様々な病態の関わっているとされる。一方、脂肪組織の肥大化・肥満に至るには脂肪細胞の数を増やす過程と個々の脂肪細胞が肥大化する過程が存在するが、同化ホルモンであるインスリンは、この両方の過程に関与すると考えられている。しかしその機構の詳細については知られていなかった。このインスリンによる脂肪細胞の数と肥大化の機構を明らかにし、病態につながる肥大化のみを阻害することが可能であることが示されれば、肥満を原因とする多くの疾患の予防薬の開発の可能性が開けると期待される。

脂肪細胞の増殖と肥大化に対するインスリン作用という重要な問題が未解決のまま残されていた主たる原因は、この生体応答のモデル細胞系が知られていなかったことによる。従来の脂肪細胞に関する研究のほとんどは、マウス由来の 3T3L1 細胞を人工的に分化誘導したモデル系を使用しており、この系ではインスリンによる細胞数の増加や脂肪の蓄積亢進は観察できない。そこで本研究申請者は、ヒト正常前駆脂肪細胞を用いて 2 段階の分化によってヒト脂肪細胞の性質を保持した系での再現を試み、インスリンによる増殖と肥大化（脂肪蓄積）を定量解析できる系を初めて確立した。長期間の維持培養を必要とするこの系を用いて、インスリンによる細胞増殖（数を増やす）と脂肪蓄積亢進が独立した経路であることを、各種阻害剤と遺伝子ノックダウン法を駆使して証明した。すなわち、インスリンは Akt を介して CIDE の発現量を抑制し、アポトーシスを抑制することによって脂肪細胞の数の増加を誘導する経路と、JNK2 の発現上昇を介して CIDE および SREBP-1c の発現量を上げ、脂肪細胞のサイズの増加を引き起こす経路の独立した 2 経路で介して作用することを明らかにした。また、JNK2 による SREBP-1c の発現誘導の機構として、翻訳後のプロセシングの段階が転写の活性化に先立つ、という結果も示した。この機構の詳細は本研究の主目的ではないことから明らかにできていないが、大変興味深い知見である。

次いで申請者は、JNK2 の発現を抑制することで、細胞のアポトーシス抑制（細胞増殖の亢進）には影響与えることなく、脂肪蓄積のみを抑制できることを示した。この結果は、インスリンの脂肪細胞への 2 つの作用、数を増やす作用と肥大化を亢進する作用が、独立した経路によることを明確に確認するとともに、ヒトの肥満においても、各種疾患の原因となっている脂肪細胞の肥大化を特異的に抑制できる可能性があることを示す、重要な発見である。

申請者がヒトのモデル細胞を用いて見出したこれらの結果は、脂肪細胞の肥大化が諸疾患の原因であるという現在の考え方から判断すると、疾患の発症抑制あるいは治療には極めて重要なものである。今後この知見に基づいて、脂肪細胞の肥大化のみを阻害する薬の開発に進むまでには、ヒトモデル細胞系で見出したインスリン作用機構が、生体内でも機能していることを確認する必要があるが、本研究それ自体で基礎研究としてきわめて独創性の高い優れた研究である。本申請論文は博士（薬学）の学位に十分値するものである。

平成 26 年 3 月 1 日

主査 明治薬科大学 教授

本 島 清 人

副査 明治薬科大学 教授

石 井 一 行

副査 明治薬科大学 教授

長 浜 正 巳