

# 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 鬼 界 雅 一

主論文 1 編

Adrenergic receptor-mediated activation of FGF-21-adiponectin axis exerts atheroprotective effects in brown adipose tissue-transplanted apoE<sup>-/-</sup> mice.

Biochemical and Biophysical Research Communications. 497:1097-1103, 2018.

## 審査結果の要旨

近年、ヒトでは新生児にしか存在しないと考えられていた褐色脂肪組織 (Brown adipose tissue : BAT) が、成人においても寒冷下や 18F-fluorodeoxyglucose を用いた PET/CT 撮影によって存在することが報告され注目を集めている。また BAT は内分泌臓器として種々のアディポカインを産生し代謝に影響を与えることが報告され、新たな治療戦略として脚光を浴びている。申請者らは褐色脂肪の活性化が動脈硬化に及ぼす影響に関して、褐色脂肪移植モデルを用いて検討した。

申請者らはまず 12 週齢の C57BL/6 マウスの肩甲骨間 BAT を採取し、動脈硬化モデルマウスであるアポリipoprotein E 欠損 (apoE-KO) マウスの両側精巣上体周囲脂肪内に深く埋め込むという移植手技を行った。術後より 12 週間にわたり高コレステロール食負荷をかけ、24 週齢での動脈硬化形成の評価を解析した。移植群では、全大動脈壁の%プラーク面積が sham 群に比して 32% の有意な減少を認めた。sham 群と BAT 移植群における内在性 BAT と BAT 移植片 (Graft) の表現型変化を解析した。BAT 関連遺伝子を測定したところ、移植群の内在性 BAT で亢進が認められた。BAT 内分泌関連アディポカインでは、FGF-21 のみ移植群の内在性 BAT で発現の亢進が認められ、移植群の血清 FGF-21 濃度も増加していた。FGF-21 は WAT に作用しアディポネクチンの分泌を亢進させる (FGF-21-adiponectin axis) ことが既に報告されている。本モデルでは鼠径部皮下脂肪 (inguinal WAT : iWAT) においてアディポネクチンの mRNA レベルが有意に上昇しており、血清アディポネクチン濃度も上昇していた。ここで申請者らは BAT 活性化の機序の一つとして交感神経活性の関与が考えられたので、血清ノルアドレナリンを測定すると移植群で有意な上昇を認めた。そこで両群に  $\beta$ 3blocker 投与を行ったところ動脈硬化抑制効果が認められず、同時に FGF-21-adiponectin axis の活性化も観察されなかった。そして申請者らはドナーとレシピエント間の遺伝的背景の差を除外するために、apoE-KO マウス同種移植を計画した。さらに他脂肪組織での検討も必要であることから sham 群・BAT 移植群に加えて、同様の手技で WAT 移植群を作成し 3 群で比較検討を行った。全大動脈壁の%プラーク面積を解析したところ、BAT 移植群は他 2 群に比べて有意な低下を認めた。前述の実験系と同様に、BAT 移植群のみ FGF-21-adiponectin axis の活性化を認め、血清 Adiponectin 濃度と%プラーク面積の間に負の有意な相関関係が示された。(r=-0.55, P<0.05) このことから apoE-KO マウスを用いた褐色脂肪移植による褐色脂肪の活性化は、動脈硬化の進展に対して抑制的に作用することが判明した。申請者らはその機序として少なくとも一部に、アドレナリン受容体を介した FGF-21-adiponectin axis の活性化の関与があると考察している。

以上が本論文の要旨であるが、褐色脂肪の内分泌組織としての新たな一面を見出し、褐色脂肪特有の活性化現象が心血管疾患予防につながる新たな先制医療の構築に繋がる可能性を包含している点で医学上価値のある研究と認める。

平成 30 年 4 月 19 日

審査委員 教授 太 田 凡 ㊟

審査委員 教授 夜 久 均 ㊟

審査委員 教授 奥 田 司 ㊟