

# 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 竹 谷 祐 栄

主論文 1 編

Aging-associated impairment in metabolic compensation by subcutaneous adipose tissue promotes diet-induced fatty liver disease in mice.

Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2019;12 1473–1492

## 審 査 結 果 の 要 旨

非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) は増加の一途をたどっており、発症と進展には加齢に伴うエネルギー代謝の恒常性破綻が関与するとされる。エネルギー代謝に関連する褐色脂肪組織は成人では消退するが、後天的に類似組織が誘導される褐色化 (browning) という現象が知られるようになり、代謝恒常性維持に働くと注目されている。皮下脂肪の間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell: MSC) が褐色化に関与するとされるが、その加齢性減少に与える影響は未だ不明であった。

申請者は、加齢性の褐色化減少に MSC の変化が関与し、NAFLD の進展に影響することをマウスモデルで検証している。6 週齢の雄の C57BL/6 マウスを 12 週間高脂肪食飼育 (若年個体) すると、皮下脂肪に褐色化を認め、エネルギー代謝は亢進し、耐糖能は保たれ、脂肪肝は軽微であったが、6 週齢から 24 週間飼育した個体と 18 週齢より 12 週間飼育した個体 (老齢個体) は同等に高度肥満と脂肪肝を認め、耐糖能異常と代謝の悪化、褐色化の消退と褐色脂肪活性の低下を認め、加齢性の代謝代償機構の悪化が示唆された。老齢個体は皮下脂肪の老化形質が増加し、MSC は減少・分化能が低下し、MSC の RNA アレイで褐色化関連因子の低下を認め、GFP 標識若年マウスの MSC を皮下移植すると、エネルギー代謝、耐糖能の改善、肥満・脂肪肝の改善が得られ、皮下脂肪に褐色化の再出現を認めた。褐色化の一部に GFP 発現があったが、GFP 非発現細胞も認めた。若年では褐色化による代謝代償機構が働くが、MSC の加齢性減少と分化能低下により破綻し、脂肪肝の進展に至ると考えられた。若年 MSC の移植により褐色化の回復が得られ、GFP の発現部位から MSC 自体の分化のみならず、分泌因子等を介した細胞環境変化が褐色化に寄与していると示唆された。

以上が論文の要旨であるが、NAFLD の病態進展において皮下脂肪の褐色化による代謝調節が一因となっており、その調節過程において脂肪組織中の MSC の老化に関連した形質が関わっていることを明らかにし、治療に結びつく可能性を見いだした点で医学上価値のある研究であると認める。

令和 元年 10 月 17 日

審査委員 教授 田 中 秀 央 ㊞

審査委員 教授 的 場 聖 明 ㊞

審査委員 教授 福 井 道 明 ㊞