

氏名	肥田和之
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第 4098 号
学位授与の日付	平成18年3月24日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: A unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity (内臓脂肪組織に由来するセリンプロテアーゼ阻害剤：肥満状態でインスリン感受性を高める特色を持ったアディポサイトカイン)
論文審査委員	教授 二宮善文 教授 小出典男 助教授 田中弘之

#### 学位論文内容の要旨

肥満症は世界的に急速な増加傾向にあるが、糖尿病との関連においてはいまだ不明瞭な点が多い。今回、我々は内臓脂肪組織に由来し、セリンプロテアーゼ阻害剤ファミリーに属する新規アディポサイトカインを同定し、Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (Vaspin)と命名した。Vaspinは、ヒト2型糖尿病・肥満モデル動物である Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF)ラットの内臓白色脂肪組織から分離され、 $\alpha$ 1-アンチトリプシンと約40%のホモロジーを有している。Vaspinは、6週齢の OLETF ラットにおいてはほとんど検出できず、肥満を呈する30週齢において発現が強く認められた。50週齢になると糖尿病の悪化とそれに伴う体重減少により遺伝子発現は低下するが、インスリン治療またはインスリン抵抗性改善剤を投与することにより改善した。高脂肪高蔗糖飼料で肥満を来した ICR マウス (CRL:CD-1) に Vaspin を投与することにより耐糖能異常、インスリン感受性が改善され、インスリン抵抗性に関連する遺伝子の発現変化を正常に近づけた。DNAチップ解析においても Vaspin 投与により肥満で誘導された遺伝子の約50%に発現変化の改善が認められた。これらの所見から、Vaspin が肥満状態で内臓白色脂肪組織に作用してインスリン感受性を高めていることが示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、肥満の機序が内臓脂肪と糖尿病との関連の中で昨今大きく問題になっているなかで、内臓脂肪組織 RNA から新規のアディポサイトカインをコードする cDNA をクローニングし、このサイトカインを、セリンプロテアーゼ阻害を持つことから Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (Vaspin)と命名、その発現様式、インスリン治療との関係、インスリン感受性等を調べたものであり、脂肪細胞と糖代謝、インスリン治療の中で重要な知見を得ており、価値ある業績であると認める。

よって本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。