

氏名 中 司 敦 子
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 4387 号
学位授与の日付 平成24年12月31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 Vaspin Is an Adipokine Ameliorating ER Stress in Obesity as a Ligand for Cell-Surface GRP78/MTJ-1 Complex
(バスピンは細胞表面のGRP78/MTJ-1複合体のリガンドとして作用し、肥満における小胞体ストレスを軽減するアディポカインである)

論文審査委員 教授 竹居 孝二 教授 大内 淑代 准教授 大橋 俊孝

学位論文内容の要旨

肥満における脂肪組織では小胞体ストレスが亢進していることは報告されているが、アディポカインが小胞体ストレスを制御するかどうかは知られていない。我々は以前、肥満で脂肪組織に発現が亢進する遺伝子バスピンを同定した。本研究においてバスピンがメタボリックシンドロームにおける糖脂質代謝異常を改善することを遺伝子改変マウスで示し、またその作用機序を明らかにした。

バスピントランスジェニックマウスでは高脂肪食飼育による体重増加や脂肪肝、糖・インスリン負荷時の血糖上昇が有意に抑制された。また肝臓で GRP78 発現や IRE1 α リン酸化、eIF2 α リン酸化が抑制され小胞体ストレスが軽減していた。逆にバスピンノックアウトマウスでは、体重増加や脂肪肝の増悪、インスリン抵抗性の悪化を認め、肝臓における小胞体ストレスが増悪していた。我々はバスピンが GRP78 と結合することを発見し、さらに肥満などの小胞体ストレス増強下では GRP78 が小胞体から細胞膜表面に移行し、アンカープロテインである MTJ-1 と複合体を形成して形質膜に局在していることを証明した。バスピンは肝形質膜の GRP78/MTJ-1 複合体に結合して、その下流シグナルの Akt や AMPK リン酸化を亢進させることでインスリン抵抗性を改善し、また肝臓の小胞体ストレスを軽減することを明らかにした。

論文審査結果の要旨

肥満や2型糖尿病において脂肪組織でバスピンの発現が亢進することが知られている。本研究では、遺伝子改変マウスを用いてバスピンがメタボリックシンドロームにおける糖質代謝異常を改善することを示し、またその作用機序を明らかにした。バスピントランスジェニックマウスでは高脂肪食飼育による体重増加、脂肪肝、糖負荷時の血糖上昇が抑制され、逆にバスピンノックアウトマウスでは体重増加や脂肪肝の増悪、インスリン抵抗性の悪化を認めた。バスピンは GRP78 に結合することを *in vitro* で示し、さらに、肝細胞表面においてバスピンが GRP78/MTJ-1 複合体に結合すると Akt や AMPK のリン酸化が亢進されることを示し、これらのシグナル径路により、糖新生、脂肪酸合成が抑制されることを示唆した。

本研究は、肥満、2型糖尿病の分子病態について新しい知見を示した点で価値ある業績である。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。