

氏名	大倉 隆宏
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 6018 号
学位授与の日付	令和元年6月30日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Spred2 Regulates High Fat Diet-Induced Adipose Tissue Inflammation, and Metabolic Abnormalities in Mice (Spred2は高脂肪食負荷マウスにおける内臓脂肪織炎、代謝異常を制御する)
論文審査委員	教授 和田 淳 教授 鶴殿平一郎 准教授 山田浩司

学位論文内容の要旨

Ras/Raf/ERK系の抑制因子である Sprouty-related EVH1-domain-containing protein (Spred2) のメタボリック症候群発症への関与を検討した。高脂肪食負荷 Spred2 KO マウスは、WT マウスに比して体重増加が顕著で、脂肪組織での脂肪細胞肥大化の進行、M1 マクロファージ浸潤の増加を呈し、全身のインスリン抵抗性が増悪した。Spred2 KO マウス由来脂肪組織では、マクロファージを含む間質血管系分画において TNF α 、MCP-1 の発現量が増加した。Spred2 KO マウス骨髄由来マクロファージのパルミチン酸刺激時には、より高度の ERK 活性化と TNF α 、MCP-1 分泌量増加を認めた。以上より Spred2 は、特にマクロファージにおいて ERK/MAPK 経路を抑制し、高脂肪食負荷による脂肪織炎、インスリン抵抗性の増悪を抑制的に制御していると考えた。

論文審査結果の要旨

肥満においては脂肪組織の慢性炎症がインスリン抵抗性のメカニズムとして重要視されている。しかしながらその分子メカニズムの全貌はいまだ解明されていない。

本研究では Ras/Raf/ERK シグナルの抑制因子である Sprouty-related EVH1-domain-containing protein 2 ノックアウト (Spred2 KO) マウスを用いて、メタボリックシンドローム発症への関与を検討した。高脂肪食負荷 Spred2 KO マウスは野生型と比較して、体重増加、脂肪細胞の肥大化、M1 マクロファージ浸潤の増加、crown-like structure の増加、インスリン抵抗性の増悪を来した。Spred2 KO マウス由来骨髄マクロファージではパルミチン酸刺激により、ERK の活性化が亢進し TNF α や MCP-1 の分泌増加が認められた。

委員からは Spred2 KO マウスの肥満の増悪のメカニズムについて質問があった。本研究者は脂肪細胞由来の遊離脂肪酸による脂肪組織内マクロファージのサイトカイン・ケモカイン産生の増加が肥満を増強している可能性について回答した。

本研究は Spred2 が脂肪組織の慢性炎症を抑制し、肥満やメタボリックシンドロームを改善する可能性を示唆しており、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

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。