

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 杉本 哲

主論文 1編

Miglitol increases energy expenditure by upregulating uncoupling protein 1 of brown adipose tissue and reduces obesity in dietary-induced obese mice.

Nutrition & Metabolism 11:14, 2014

審査結果の要旨

α グルコシダーゼ阻害薬であるミグリトール (Miglitol, MIG) は抗糖尿病薬として使用されているが、ヒト・齧歯類において体重増加抑制、インスリン抵抗性改善などの抗肥満効果の報告がある。近年、生後早期に消失するとされていた褐色脂肪組織 (Brown adipose tissue, BAT) が成人においても存在し活性をもつとの報告が相次ぎ、肥満治療の標的臓器として注目されている。

申請者は MIG の抗肥満効果の機序を BAT に注目して高脂肪食飼育マウスにて検証した。4週齢の C57BL/6 雄性マウスを MIG 投与群 (HFM 群)・非投与群 (HF 群) に分け、高脂肪食で飼育した。基礎代謝量の評価として酸素消費量 (VO_2) を測定した。肩甲骨間 BAT 付近の体表温度をサーモグラフィにて測定した。8週齢時に BAT を摘出し、熱産生の指標となる Uncoupling protein 1 (UCP1) の mRNA・タンパク発現量をリアルタイム PCR 法 およびウエスタンブロット法で測定した。 β_3 アドレナリン受容体下流のシグナル伝達系 (β_3 -adrenergic signaling) は UCP1 活性化の経路として知られているが、そのシグナル伝達に関わる酵素のタンパク発現量をウエスタンブロット法で測定した (Protein kinase A (PKA), Hormone-sensitive lipase (HSL), p38 α mitogen-activated protein kinase (P38 α MAPK) and Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α (PGC1 α)). 選択的 β_3 アドレナリン受容体アゴニスト (CL316,243) あるいは生理食塩水を腹腔内投与し、投与6時間後の BAT に含まれる cyclic AMP 量とリン酸化 PKA のタンパク発現量を ELISA 法、ウエスタンブロット法にて測定した。HF 群、HFM 群の摂取カロリーに差はなかった。HFM 群は体重、精巣周囲・皮下白色脂肪量、HOMA-R が有意に減少した。 VO_2 は HFM 群において有意に多く、肩甲骨間の体表温度は HFM 群で有意に高かった。MIG は UCP1 の mRNA・タンパク発現量と β_3 -adrenergic signaling に関する酵素 (PKA, HSL, P38 α MAPK, PGC1 α) のタンパク発現量を有意に増加させた。CL316,243 投与によって HFM 群は HF 群に比べて cyclic AMP 量とリン酸化 PKA のタンパク発現量が増加した。これらの結果よりミグリトールは高脂肪食の条件でマウスの肩甲骨間 BAT の UCP1 を活性化しエネルギー消費を亢進させ、抗肥満作用を示すことが判明した。その機序の一つとして MIG の β_3 -adrenergic signaling の増強が関与していることが明らかとなった。

以上が本論文の要旨であるが、ミグリトールは褐色脂肪組織の活性化の機序により抗肥満作用をもたらすことを明らかにした点で、医学上価値ある研究と認める。

平成 27 年 2 月 19 日

審査委員 教授 八木田 和 弘 ㊞

審査委員 教授 矢 部 千 尋 ㊞

審査委員 教授 中 村 直 登 ㊞