

要 約

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏 名	葉 季 久 雄
主 論 文 題 名 Brown adipose tissue and its modulation by a mitochondria-targeted peptide in rat burn injury induced hypermetabolism (ラット熱傷誘発代謝亢進状態における褐色脂肪組織とミトコンドリア標的ペプチドによるその修飾)				
(内容の要旨) 代謝亢進状態は熱傷侵襲の顕著な特徴であり、ミトコンドリア機能の変化が熱傷による代謝亢進状態に寄与していると推察される。近年、褐色脂肪組織 (brown adipose tissue: BAT) は、げっ歯類だけでなくヒトにも存在し、その活性は基礎エネルギー消費量と関係することが明らかとなった。本論文において、熱傷誘発代謝亢進状態とBATとの関連と、ミトコンドリア標的ペプチド SS31 (D-Arg - Dmt - Lys - Phe - NH ₂) による熱傷誘発代謝亢進状態の修飾を明らかにした。 熱傷誘発後8日目に ¹⁸ FDG (¹⁸ F labeled 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: ¹⁸ FDG) 投与下にμPET (micro positron emission tomography: μPET) を施行し、肩甲骨間に ¹⁸ FDG取り込みが亢進している領域を確認した。この領域は組織学的検索によりBATであることが確認された。BAT内の ¹⁸ FDG分布はコントロール群と比較し熱傷群で有意に亢進 (10.6倍) していた。一方で、腓腹筋と肝臓内の分布はコントロール群と熱傷群との間に有意差はなかった。さらに、BAT内の ¹⁸ FDG分布とエネルギー消費量に正の相関が認められた。これらの結果から、熱傷誘発代謝亢進状態とBATの関連が示唆された。光学顕微鏡と電子顕微鏡を用いた組織学的評価により、熱傷誘発代謝亢進状態において、BATの形態変化すなわち、BAT内のミトコンドリア生合成の増大と脂肪含有量の減少を見出した。分子生物学的には、BATミトコンドリア特異的に発現するUCP1 (uncoupling protein 1: UCP1) が、熱傷誘発代謝亢進状態において有意に発現が増大していた。これらの結果を統合すると、熱傷誘発代謝亢進状態は、BAT内のミトコンドリア生合成とUCP1発現量の増大と関連していることが示唆された。すなわち、UCP1発現が熱傷誘発代謝亢進状態の治療標的となりうる可能性が示された。 ラット熱傷誘発代謝亢進状態において、ミトコンドリア標的ペプチドであるSS31は代謝亢進状態を減弱させる可能性があることを見出した。ラットに熱傷を負荷した後、頸静脈にカニューレーションを行い、SS31の持続投与を行った。熱傷誘発後7日目における基礎エネルギー代謝量は、SS31投与群は非投与群と比較し有意に減弱していた。組織学的評価により、SS31投与が熱傷誘発代謝亢進状態におけるBATの形態変化を抑制していることを示した。さらに分子生物学的に、UCP1発現量がSS31投与群で有意に減少 (18%) することを示した。 これらの結果は、熱傷誘発代謝亢進状態において、BATの形態学的変化とUCP1発現を通じて、BATが重要な役割を担うことを示した。				