

氏名(国籍)	ふ 博 玲 (中 国)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 甲 第 4785 号		
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	脂肪細胞における $\beta$ -アドレナリン受容体アゴニストのアディポネクチン、アディポネクチン受容体および腫瘍壊死因子- $\alpha$ への影響		
主 査	筑波大学教授	医学博士	浦 山 修
副 査	筑波大学准教授	薬学博士	田 中 榮之介
副 査	筑波大学講師	博士(医学)	鈴 木 浩 明
副 査	筑波大学講師	博士(農学)	蕨 榮 治

### 論 文 の 内 容 の 要 旨

#### (目的)

カテコールアミンを多量に分泌する褐色細胞腫の患者において観察されたインスリン抵抗性が、腫瘍切除後、改善されたという報告がある。 $\beta$ -アドレナリン受容体 ( $\beta$ -AR) の作用は、白色及び褐色脂肪細胞におけるインスリンによるグルコース取り込み促進を抑制したものと考えられた。脂肪細胞は様々な内分泌因子(アディポサイトカイン)を分泌するが、最近アディポネクチン(インスリン感受性因子)と腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , インスリン抵抗性惹起因子)はお互いの産生を制御しあうことが報告されている。著者は、 $\beta$ -アドレナリン活性化による脂肪細胞のインスリン抵抗性へのアディポネクチン (Adipo), アディポネクチン受容体 (AdipoR1, AdipoR2) と TNF- $\alpha$  の関与を明らかにするために、分子細胞生物学的な検討を行った。

#### (対象と方法)

2種類の $\beta$ -ARアゴニスト (CL-316,243及びBRL37344各2mg/kg, コントロールとして生理食塩水)を正常C57BC/6Jマウスにそれぞれ皮下注射し、その作用を内臓、皮下、褐色の3つの脂肪組織について解析した。また高脂肪食飼育の肥満糖尿病KKAyマウスにはCL-316,243 (1mg/kg)を皮下注射し、内臓、皮下、褐色の各脂肪組織について、コントロール (KKAy及びKKマウス, 生理食塩水の皮下投与)と比較した。さらに、3T3-L1由来の分化型成熟脂肪細胞では、非選択性 $\beta$ -ARアゴニストのイソプレテレンールを添加することによりその作用メカニズムを検討した。遺伝子の発現はReal-time PCR, 細胞内cAMPや血清中のタンパク等はELISA, AMPキナーゼ活性はウェスタンブローディング法で測定した。

#### (結果・考察)

$\beta$ -ARアゴニスト過剰投与 (2mg/kg) のC57BC/6Jマウスの内臓と皮下脂肪組織ではAdipoの減少, AdipoR2の増加 (AdipoR1の不変)があり, TNF- $\alpha$ の増加は内臓脂肪組織で見られた。そこで培養脂肪細胞にイソプレテレンールを添加したところ, Adipoの減少, TNF- $\alpha$ の増加が認められ, カテコールアミン誘導のインスリン抵抗性の原因と考えられた。AdipoR2の増加は, アデニル酸シクラーゼとcAMP依存性キナーゼの活性化を介して生じ, AMPキナーゼによって調節を受けることが示唆されたが, 減少したAdipoによ

るフィードバック効果の可能性もある。一方、KKAy マウスへの  $\beta$ -AR アゴニストの投与 (1mg/kg) は、脂肪組織において Adipo の増加、AdipoR2 の増加、TNF- $\alpha$  の減少を引き起こし、血中では Adipo の増加と TNF- $\alpha$  の減少が認められたことから、インスリン抵抗性の改善が示された。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

著者は正常マウスの脂肪組織と 3T3-L1 由来の成熟脂肪細胞を用いてカテコールアミン誘導のインスリン抵抗性とそのメカニズムを明らかにし、一方肥満モデルマウスの脂肪組織を用いた実験では  $\beta$ -AR アゴニストによるインスリン抵抗性改善効果を示した。本研究は、脂肪細胞の関与するインスリン抵抗性のこれまでの研究を一步前進させるものであり、高く評価できる。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。