

氏名(本籍)	唐澤直義(群馬県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第6224号
学位授与年月日	平成24年3月23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	転写因子 SREBP-1 の動脈硬化とリポタンパク質代謝に及ぼす影響の解明
主査	筑波大学教授 医学博士 高橋 智
副査	筑波大学教授 博士(医学) 本間 覚
副査	筑波大学講師 博士(医学) 酒井 俊
副査	筑波大学助教 博士(医学) 福田 綾

論文の内容の要旨

(目的)

動脈硬化性疾患は日本人の死因の上位を占め、予防策、治療策が急務となっている。本論文では病態の進展への関与が疑われる転写因子として Sterol Regulatory Element Binding Protein-1 (SREBP-1) に着目した。SREBP-1 には 1a、1c の 2 種類のアイソフォームが存在し、肝臓での主要なアイソフォームである SREBP-1c は、高血糖、高インスリン下において活性化され、脂肪酸やトリグリセライド (TG) 合成に関与する遺伝子群を活性化する。先行研究により SREBP-1c の脂肪肝やインスリン抵抗性への関与が明らかにされており、代謝性疾患への関連が示唆されている。本論文ではさらなる病態意義の解明のため、動脈硬化と脂質異常症に対する SREBP-1 の影響を明らかにすることを目的として研究をおこなった。

(対象と方法)

SREBP-1 が血中リポタンパク質代謝と動脈硬化に及ぼす影響の評価のため、遺伝子改変マウスを用いた解析を行なった。マウスは血中 LDL が低く動脈硬化を形成しにくい、高脂血症、動脈硬化モデルである LDL 受容体欠損 (LDL^{-/-}) マウスをバックグラウンドとしたモデルを作製した。機能獲得の検証のため、肝臓 SREBP-1c を強発現する PEPCK-SREBP-1c (TgBP-1c) マウスと LDL^{-/-} マウスの掛け合わせモデルを、SREBP-1 の欠損による影響について明らかにするために SREBP-1 欠損 (SREBP-1^{-/-}) マウスと LDL^{-/-} マウスの掛け合わせモデルをそれぞれ作製し、血中脂質代謝と動脈硬化の形成を評価した。マクロファージにおける SREBP-1 欠損の影響を検討するため、SREBP-1^{-/-} マウス由来の腹腔マクロファージの脂質代謝について解析を行なうとともに、骨髄特異的な SREBP-1 欠損モデルの作製のために、SREBP-1 欠損マウス由来の骨髄を LDL^{-/-} マウスに移植したモデルを作製し、動脈硬化形成の評価を行なった。

(結果)

TgBP-1c・LDL^{-/-} マウスの血中脂質の解析の結果、このマウスは LDL^{-/-} マウスと比較し、VLDL 分画中の TG とコレステロールが増加し、HDL コレステロールが減少する動脈硬化惹起性の脂質プロファイルを示し、大動脈起始部における動脈硬化病変の形成も約 2.4 倍増加することが明らかになった。反対に SREBP-1・LDL 二重欠損マウスは、ウエスタンダイエットを負荷した際に LDL^{-/-} マウスにおいて認められる高脂血症

が劇的に抑制され、その血中脂質の低下作用は VLDL 分画の脂質について特に顕著であった。血中脂質の改善に一致して二重欠損マウスでは動脈硬化病変の形成が対照の LDL^{-/-} マウスの約 60%程度にまで抑制された。一方、マウス腹腔マクロファージでの SREBP-1 欠損の影響を検討したが、修飾リポタンパク質等により誘発されるコレステロールの蓄積には遺伝子型による影響は認められず、骨髄 SREBP-1 欠損モデルにおいても動脈硬化の形成は野生型マウスの骨髄を移植した群と同程度であった。血中脂質代謝の変動に着目したところ、TgBP-1c・LDL^{-/-} マウスは、LDL^{-/-} マウスと比較して大粒子径の VLDL が産生されることが明らかになり、肝臓では脂肪酸合成系の遺伝子の増加と VLDL の産生に参与する Phospholipid Transfer Protein (PLP) 発現が増加した。反対に SREBP-1 の欠損下では、新生 VLDL 粒子径が減少し、脂肪酸合成系遺伝子発現と PLP の発現は減少が認められ、SREBP-1 欠損により血中脂質が改善される要因となると推測された。

(考察)

肝臓の SREBP-1c の強発現により、血中 VLDL とレムナント分画の脂質の増加、動脈硬化形成の促進が認められ、SREBP-1 欠損下ではこの分画の脂質が減少するとともに動脈硬化形成が抑制されたことから、SREBP-1c は TG リッチリポタンパク質の量を規定することで動脈硬化に促進的に働くと推測された。一方骨髄 SREBP-1 欠損モデルでは、動脈硬化の形成は抑制されず、SREBP-1 の欠損による動脈硬化の抑制にはマクロファージでの SREBP-1 欠損の影響は少なく、主に血中脂質プロファイルの改善による影響であると考えられた。SREBP-1c の活性化により血中 VLDL が増加する原因は脂質に富んだ大粒子径の VLDL 粒子が産生されるためであると考えられ、この表現型への PLP の関与が推測された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究から、肝臓 SREBP-1c は血中の TG リッチリポタンパク質の量を規定する因子であり、動脈硬化を促進すること、SREBP-1c による血中脂質の制御機構として大粒子径の VLDL 産生が重要であることが明らかになった。本論文は、肝臓 SREBP-1c の機能を同定したものとして、高く評価される。

平成 24 年 1 月 11 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

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。