

## 川崎 修二 氏の学位論文審査の要旨

論文題目：肥満・糖尿病モデル動物における組織 TNF $\alpha$  converting enzyme (TACE) 活性調節の解明  
- 肥満発症とカロリー制限の影響 -

(Investigation for the regulation of tissue TNF $\alpha$  converting enzyme (TACE) activities in obese and diabetic animal models -The effects of the development of obesity and caloric restriction-)

Tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) converting enzyme (TACE)は、TNF $\alpha$ 前駆体の細胞外ドメインを切断することにより成熟 TNF $\alpha$ を生成する。これまでがん病態を中心に TACE の役割は解明されているが、肥満、インスリン抵抗性、糖尿病における役割、発現・活性制御機構は十分には解明されていない。本研究は、肥満・糖尿病モデルマウスを用いて、インスリン標的臓器における TACE 発現・活性の制御機構について検討した。さらに、臨床応用を考慮し、カロリー制限(caloric restriction; CR)、および JNK 阻害の効果も検討した。

高脂肪・高シヨ糖食を負荷した C57BL/6 マウス(B6-HF/HS)および自由摂食させた肥満・糖尿病モデル KK-Ay マウス(Ay-AL)では、各々の対照群である通常食摂取の C57BL/6 マウス(B6-SC)および自由摂食の KK マウス(KK-AL)と比較して有意な体重増加、精巢周囲脂肪組織の増大、血糖値および HbA1c の上昇を認めた。摂餌量を約 60%に制限した KK-Ay マウス(Ay-CR)では、体重、血糖値および HbA1c が対照である KK-AL と同等まで減少した。インスリン標的臓器である肝、骨格筋、内臓脂肪組織の TACE 活性は、B6-HF/HS および Ay-AL のいずれにおいても脂肪組織においてのみ上昇を認めた。また、カロリー制限により脂肪組織での TACE 活性が抑制された。TACE mRNA 発現量は、肥満・糖尿病マウスの肝、脂肪組織で上昇したが、脂肪組織における上昇のみがカロリー制限により抑制された。TACE のタンパク発現量は、肥満・糖尿病の脂肪組織のみで上昇し、カロリー制限により抑制された。肥満・糖尿病マウスの脂肪組織において、JNK および p38 MAPK のリン酸化が亢進しており、カロリー制限により抑制された。また、肥満・糖尿病マウスにおいて、血中 TNF $\alpha$ 濃度および脂肪組織の TNF $\alpha$  mRNA 発現量が上昇し、カロリー制限にて抑制されたが、細胞膜上の TNF $\alpha$ 量は不変であった。KK マウスへの TNF $\alpha$ 腹腔内投与によって、脂肪組織の TACE 発現量および活性、JNK および p38 MAPK のリン酸化が増大した。また、Ay-AL への JNK 阻害剤投与では、脂肪組織における TACE mRNA 発現量に影響を与えることなく TACE 活性が抑制された。以上より、肥満・糖尿病の脂肪組織では TACE が活性化されており、カロリー制限により脂肪組織における TACE 活性、成熟 TNF $\alpha$ 生成が効果的に阻害され、慢性炎症やインスリン抵抗性の病態改善に有用であることが示唆された。

審査の過程において、本邦における肥満・糖尿病の疫学、脂肪組織炎症の病理学的評価、TACE 発現の転写調節制御、TACE 活性化の分子機構、脂肪組織における TACE 発現細胞、活性型および非活性型 TACE の細胞内局在、TIMP3 の発現制御と TACE 活性化との関連、TACE による成熟 TNF $\alpha$ 生成機構、得られた知見の实地臨床への応用、TACE 阻害薬の臨床治験の現状、今後の研究発展への戦略などについて様々な質疑応答が交わされ、申請者から適切な応答と考察がなされた。

本研究の結果は、脂肪組織における TACE 発現・活性の増大が、肥満、インスリン抵抗性、糖尿病の病態形成の一因であることを明らかにするとともに、TACE の発現・活性制御機構を明らかにし、これらの病態への新規治療戦略を示したものであり、学位の授与に値するものと評価した。

審査委員長

分子遺伝学担当教授

尾池 雄一