

氏名	村上 和敏
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第4495号
学位授与の日付	平成30年12月27日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	The anti-obesity action of ACAM by modulating the dynamics of cell adhesion and actin polymerization in adipocytes (細胞接着とアクチン重合を介した、脂肪組織におけるACAMの抗肥満作用)
論文審査委員	教授 大橋俊孝 教授 西堀正洋 准教授 山田浩司

学位論文内容の要旨

内臓脂肪蓄積型肥満、2型糖尿病を呈する OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) ラットの白色脂肪組織で発現が上昇する ACAM (adipocyte adhesion molecule) を同定した。ACAM は 1 型膜蛋白で、Sertoli 細胞などの上皮系細胞では Tight junction に発現し細胞間接着能を有するが、メタボリックシンドロームや 2 型糖尿病における役割は不明である。

そこで、主に脂肪細胞に発現する α P2 プロモーターを用いた、ACAM トランスジェニック (Tg) マウスを作出し、*in vivo* における ACAM の肥満形成における役割を検討したところ、高脂肪高蔗糖食下で ACAM Tg マウスは野生型マウスに比べ、体重と脂肪組織重量の抑制に加え、脂肪サイズの縮小を認め血糖値が改善した。

次に、3T3-L1 脂肪細胞を用いて、細胞骨格分子である γ -actin を ACAM の相互作用分子として同定した。重合アクチンを染色する Phalloidin による免疫組織学的検討や、抗 γ -actin 抗体を用いた免疫電子顕微鏡による検討により、白色脂肪細胞が肥大化すると細胞膜表面での ACAM の発現が増加し、脂肪細胞同士の接着を促進する。加えて、その接着部位での細胞骨格分子の発現が高まることで表層アクチンを形成し、脂肪細胞の肥大化を抑制していることが解明された。

論文審査結果の要旨

肥満研究の進歩により、内臓脂肪組織は単なる脂質の貯蔵組織ではなく、アディポサイトカインなどの様々な生理活性物質を分泌することにより、食事摂取やインスリン抵抗性に関与し、生体内のエネルギーバランスを調節する内分泌臓器として注目されている。

本研究では、内臓脂肪蓄積型肥満、2型糖尿病を呈する OLETF ラットの白色脂肪組織で発現が上昇する ACAM を同定した。さらに、主に脂肪細胞で ACAM が過剰発現する α P2-ACAM トランスジェニックマウスは、対照マウスに比べ高脂肪高蔗糖食下での体重、脂肪組織重量と脂肪サイズの抑制を認めた。白色脂肪細胞表面の ACAM 分子のホモフィリックな結合が脂肪細胞どうしの接着を促進することで、表層アクチンが形成され脂肪細胞の肥大化が抑制されるという新しい分子機構が示された。

委員からの質問は、ACAM 細胞内ドメインと γ アクチン結合の結合を証明する実験条件の詳細にまで及んだが、本研究者はネガティブコントロールを含む仔細まで答えることができた。

本研究は、ACAM を介した白色脂肪組織における脂肪蓄積制御の新しい分子機構等について、重要な知見を得たものとして価値のある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。