

審査の結果の要旨

氏名 上原 昌晃

本研究は、生体の恒常性維持とエネルギー代謝調節の機構の重要な構成要素を明らかにするため、劇的な体組成の変容やエネルギー代謝の調節機構の揺らぎをきたすグルココルチコイド(GC)過剰のマウス実験モデルを用い、野生型マウスと骨格筋特異的 GC 受容体(GR)欠損マウス(GRmKO)における体組成の変容やエネルギー代謝の変化を生化学的・組織学的分析およびコンピュータ断層撮影(CT)にて解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. 4週間にわたりコルチコステロン(CORT)溶液を飲水として投与したマウスは、副腎萎縮に加えて、高血糖・高インスリン血症・HOMA-IR 上昇・高トリグリセリド血症などのエネルギー代謝異常、内臓脂肪増加・皮下脂肪増加・骨格筋量減少などの体組成変容を認めた。脂肪組織の CT 値を-200HU から 0HU までと定義することにより、腰部の内臓脂肪と皮下脂肪の断面積と体積を定量的に解析し、内臓脂肪増加、皮下脂肪増加、および内臓脂肪と皮下脂肪の体積比の増加をそれぞれ示した。

2. 遺伝子背景・週齢・飼育環境を揃え一様に CORT を投与したマウスであっても副腎重量にばらつきがあり、個体によっては対照群の範疇との差が小さいものもあったことから、同じ CORT 投与群の中でも GC 過剰のレベルは全く異なることが示唆された。それにも関わらず副腎重量、体組成の変容、エネルギー代謝の異常が相互に相関関係を示したことより、GC 作用に応じて体組成やエネルギー代謝を変化させる共通の分子生物学基盤として、液性因子や代謝産物を介した臓器間の連関の存在が示唆された。

3. GRmKO では、CORT 投与群における脂肪蓄積や筋萎縮など体組成の変容やエネルギー代謝の異常が、食事量や副腎重量の変化は野生型マウスと同様だったにも関わらず抑制された。

4. GRmKO では、2.にて見られた体組成の変容とエネルギー代謝異常の相関関係のほとんどが見られなくなったことから、体組成やエネルギー代謝を変化させる臓器間の連関が、主に骨格筋を介した GC 作用によって調節されることを示した。

本論文は、マウスの腰部内臓脂肪・皮下脂肪を定量的に解析した初めてのものであり、か

つ、GC 過剰に伴う体組成の変容やエネルギー代謝の異常が骨格筋 GR の欠失によって抑制されることを示した初めてのものである。

項目間の相関解析により骨格筋を介した GC 作用がエネルギー代謝調節の機構に深く関与することを示したという結果とあわせて、生体の恒常性維持という生命活動に不可欠な機構への理解に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。