

論文の内容の要旨

論文題目 妊娠時重度高中性脂肪血症のマウスモデルの構築と分子機構の解明

氏名 田中 督記

「要旨」

妊娠時は非妊娠時に比べ健常者においても中性脂肪 (TG) が 2-3 倍程度上昇するが、遺伝子的素因がある場合では著しい高 TG 血症 (HTG) となり、急性膵炎のリスクとなる。しかし現時点では妊娠時 HTG に対する効果的な介入手段は少ない。遺伝子的素因による妊娠時 HTG のモデル動物も確立されてこなかった。我々はこれまでに加齢や高炭水化物食による HTG には SREBP-1c が必須であることをヒト HTG モデルマウス (apoA-V 欠損マウス) 及び apoA-V;SREBP-1c 両欠損マウスの確立により明らかにした。今回これらのモデルを用いて妊娠時 HTG のメカニズムを *in vivo* で検討した。結果、①apoA-V 欠損マウスは遺伝子的素因をもつヒト妊娠時 HTG のモデルマウスとして有用であること、②野生型マウスは出産直前に TGRL の蓄積をきたし、この変化は apoA-V 欠損マウスでは著明となること、③出産直前の TGRL の蓄積は SREBP-1c に部分的に依存的し、その標的遺伝子として肝臓の ACC2, GPAT が関与している可能性があることが明らかになった。SREBP-1c は妊娠時 HTG の有効な治療標的となる可能性がある。