

審査の結果の要旨

氏名 田中督記

本研究は妊娠重度高中性脂肪血症（HTG）のマウスモデルを構築し、その分子機構を *in vivo* で解明することを目的としている。特に、妊娠時 HTG において SREBP-1c を介した VLDL の大型化が関与しているという仮説をたて、*Apoa5*^{-/-}マウス及び *Apoa5*^{-/-};*Srebp-1c*^{-/-}マウスを用いて、周産期 HTG の脂質代謝動態を解析し、そのメカニズムを、HTG が VLDL に由来するのか CM に由来するのか、SREBP-1c 依存的か、に焦点をあてて解析した。

結果として、妊娠時 HTG に関し、以下のことが明らかになった。

1. *Apoa5*^{-/-}マウスの周産期 TG 推移はヒトの重度妊娠時 HTG と同様の経過をたどり、*Apoa5*^{-/-}マウスはヒトの重度妊娠時 HTG のモデルマウスとして用いることができる。
2. 野生型マウスは出産直前に大型サイズ優位の TGRL の蓄積をきたす。この変化は特に *Apoa5*^{-/-}マウスで著明となる。
3. 出産直前の大型サイズ優位の TGRL の蓄積は *Apoa5*^{-/-};*Srebp-1c*^{-/-}マウスでは改善し、妊娠による大型 TGRL 蓄積は少なくとも部分的に SREBP-1c 依存的である。
4. 肝臓 mRNA の発現変化からその標的遺伝子として ACC2, GPAT 発現が関与している可能性がある。

以上、本論文はヒトの重度妊娠時 HTG のモデルマウスを確立し、同モデルを用いることにより重度妊娠時 HTG のメカニズムとして SREBP-1c 経路が関与することを示した。本研究は妊娠時 HTG の今後の更なるメカニズム解明・治療法の開発において重要な貢献をなすと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。