

審査の結果の要旨

氏名 吉田 憲司

本研究は MGL (monoacylglycerol lipase) の生理機能を明らかにするため、MGL 欠損マウスを用いた高脂肪食誘導性肥満モデルにおける表現型解析を行い、さらにそのメカニズムについて論じたものであり、下記の結果を得ている。

1. MGL の組織発現分布を確認したところ、MGL は脳や脂肪組織に強い発現を示し、CB1 受容体の発現の低い末梢臓器においても広範囲に発現していた。また脳、脂肪組織、肝臓については MGL 依存的な酵素活性を確認し、MGL 欠損マウスの組織中に基質である MG (monoacylglycerol) 量の上昇を有意に認めた。以上から MGL が生体内において MG 分解を担う酵素であることが示唆された。
2. MGL 欠損マウスは通常食摂取時は野生型マウスとの間に摂食量、体重、組織重量、耐糖能について差は見られなかったが、高脂肪食を負荷すると野生型マウスで生じる顕著な体重増加や耐糖能の悪化が MGL 欠損マウスにおいて有意に抑制された。また、耐糖能異常の原因となる脂肪肝の進行や脂肪組織の慢性炎症の悪化が MGL 欠損マウスにおいて顕著に抑制されていた。
3. MGL 欠損により CB1 受容体情報伝達系へ影響を与える可能性が考えられたため、CB1 受容体欠損マウスおよび CB1 受容体／MGL 二重欠損マウスを用いて高脂肪食負荷を行ったところ、CB1 受容体非存在下においても MGL 欠損による抗肥満効果が認められた。従って MGL は CB1 受容体に依存しない様式で肥満の進行に関わることが示唆された。
4. MGL 欠損マウスでは野生型マウスに比べてオリーブオイル経口投与後の血中トリグリセリド濃度の上昇が抑制されており、この表現型は CB1 受容体非依存的であることを示した。また、オリーブオイル経口投与後の小腸組織中の脂質代謝物を LC-MS (液体クロマトグラフィータンデム型質量分析) を用いて定量した結果、吸収に伴い組織中に増加する MG、DG (diacylglycerol)、遊離脂肪酸の量が MGL 欠損マウスにおいて低い値を示す傾向にあった。以上より、MGL 欠損マウスでは腸管における脂質吸収能が低下しているために抗肥満の表現型を呈する可能性が示唆された。
5. MGL が脂肪組織における脂肪分解および循環血中への脂肪動員に関与するかを評価するために、脂肪分解活性化作用を持つ  $\beta 3$  受容体アゴニストを野生型マウスおよび MGL 欠損マウスに処置し血中遊離脂肪酸およびグリセロール濃度を経時的に測定したところ、MGL 欠損マウスではそれらの血中濃度上昇が顕著に抑制されていた。また

MGL 欠損マウスでは褐色脂肪組織の熱産生関連遺伝子群の発現量に野生型マウスと差を認めなかったが、寒冷刺激時の体温維持能が僅かに低い傾向が認められた。以上より、MGL は脂肪動員に関与することが示唆され、同時にエネルギー消費能は野生型マウスよりもむしろ低い可能性が示唆された。

6. MGL 欠損マウスに高脂肪食負荷を開始すると、開始から約 5 日間にわたっては摂餌量の低下が認められた。またオリーブオイル経口投与後の摂餌量についても MGL 欠損マウスでは野生型マウスと比較して顕著な摂餌量の低下が認められた。この表現型は迷走神経切除により有意に回復したことから、MGL は迷走神経を介して脂質摂取後の摂食行動に影響を与える可能性が示唆された。

以上、本論文は MGL 欠損マウスを用いた高脂肪食負荷肥満モデルの表現型解析を行い、MGL が腸管における脂質吸収を制御することにより肥満形成に重要な役割を果たしていることを示唆した。また MGL が迷走神経を介したメカニズムで脂肪摂取後の摂食行動に影響を与えることも明らかにした。本研究は従来の研究では不明であった MGL の新たな機能、即ち、摂食行動や脂肪吸収、脂肪分解に関して新たな知見を与えるものである。また、肥満形成および中性脂質代謝研究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。