

Mice Heterozygous for the Xanthine Oxidoreductase Gene Facilitate Lipid Accumulation in Adipocytes

村上, 昇

<https://hdl.handle.net/2324/1441105>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

論文審査の結果の要旨

xanthine oxidoreductase (XOR) は、ヒポキサンチンからキサンチンの生成、さらにキサンチンから尿酸を生成を触媒する酵素である。XOR は peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) の制御を介して脂質生成を調節することが示されてきたが、その脂肪細胞分化における役割は不明なままであった。本件研究により申請者は、XOR 遺伝子改変マウスを用いて、XOR の脂肪組織の役割を検討した。XOR ヘテロマウス (XOR^{+/-}マウス) は野生型マウスと比較して、2 ヶ月齢では耐糖能、血圧、血清脂質などに差は認められなかったが、脂肪細胞分化に関連する C/EBP β 、PPAR γ 、FABP4 等の発現は亢進していた。4 ヶ月齢では体重差は認めなかったが、耐糖能検査で有意な高血糖や血圧上昇を示し、精巣上体周囲の白色脂肪組織の重量も増加し、組織学的には炎症所見を認めた。また、18 ヶ月齢の XOR ヘテロマウスでは有意な体重増加を認め、空腹時血糖も高値であった。さらに、2 ヶ月齢マウスの白色脂肪組織より分離した血管間質分画細胞を用いて脂肪細胞への分化誘導を行うと、XOR ヘテロマウスでは PPAR γ 、FABP4 および C/EBP α の mRNA レベルの有意な上昇と、酸化ストレスの亢進 (過酸化水素とスーパーオキシドの生成増加) が認められた。以上より、申請者は、「マウスでの XOR の発現低下は、脂肪細胞における脂肪蓄積と酸化ストレスを増大させ、加齢に従ってインスリン抵抗性を伴う内蔵脂肪蓄積型の肥満を引き起こす」と結論づけた。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験は、まず研究目的、方法、実験結果などについて説明を求め、各調査委員により専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行なったが、いずれについてもおおむね満足すべき回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。