九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Fatty acid-binding protein 5 regulates diet-induced obesity via GIP secretion from enteroendocrine K cells in response to fat ingestion

渋江, 公尊

https://hdl.handle.net/2324/1500604

出版情報：九州大学, 2014, 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）

氏　　名：渋江公尊

論 文 名：Fatty acid-binding protein 5 regulates diet-induced obesity via GIP secretion from enteroendocrine K cells in response to fat ingestion
（脂肪結合タンパク 5 は脂肪摂取に反応し腸管内分泌 K 細胞から分泌され GIP を介して食事誘導性肥満を制御する）

区　　分：甲

論　文　内　容　の　要　旨

インクレチンとは食事摂取に伴い消化管から分泌され、膵 β 細胞に作用してインスリン分泌を促進するホルモンの総称であり、gastric inhibitory polypeptide (GIP)は小腸に存在する腸管内分泌細胞の K 細胞より各種栄養素、特に脂肪の摂取に反応して分泌される主なインクレチンの一つである。GIP は生体内で脂肪蓄積と、それに引き続く肥満形成に寄与する因子の一つと考えられている。近年の研究で、マウス K 細胞内に脂肪酸結合タンパク 5 (FABP5)が発現しており、脂肪誘導性の GIP 分泌に関与していることが示された。今回私は FABP5 全身ノックアウトマウス (FABP5$^{-/-}$) を用いて K 細胞における脂肪誘導性 GIP 分泌のメカニズム、および食事誘導性肥満（DIO）形成におよぼす FABP5 に関連した GIP の作用を解明することを研究の主目的とした。
マウスへの脂肪の単回投与に対して、FABP5$^{-/-}$マウスでは野生型マウス(FABP5$^{+/+}$)に比べ GIP 分泌が約 40%減少したのに対し、ブドウ糖投与では両者に差は見られなかった。また FABP5$^{+/+}$マウスと FABP5$^{-/-}$マウスとでは K 細胞の数および単位 K 細胞あたりの GIP 含有量に差を認めなかった。単離した上部小腸を用いた *ex vivo* の実験においては、オレイン酸刺激によりわずかな GIP 分泌が認められたが、マウス生体より抽出した胆汁とオレイン酸の共投与によって GIP 分泌は著しく増幅され、かつ FABP5$^{-/-}$マウスでは FABP5$^{+/+}$マウスに比べて GIP 分泌が有意に減少していた。8 週間の高脂肪食負荷の結果、FABP5$^{-/-}$マウスでは FABP5$^{+/+}$に比べて約 24%の体重減少を認めた。一方で GIP 遺伝子に GFP 遺伝子が組み込まれ、GIP 分泌が欠損している GIP-GFP ノックインホモ (GIP$^{gfp/gfp}$)-FABP5$^{+/+}$ マウスと GIP$^{gfp/gfp}$-FABP5$^{-/-}$のマウスの間では、8 週間の高脂肪食負荷において体重に有意差を認めなかった。
これらの結果から、胆汁は脂肪誘導性の GIP 分泌を効率的に増幅する作用を持ち、FABP5 は GIP 依存性に DIO の形成に関与していることが示唆された。