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）

（別紙様式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
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　須藤　信行 副　査　　九州大学　　教授　　康　東天 副　査　　九州大学　　教授　　赤司　浩一

論　文　審　査　の　結　果　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型(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。本研究では、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$^{+/+}$マウスに比べて約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$^{-/-}$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。

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論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員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質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。