

RANKL elevation activates NIK/NF- κ B pathway, inducing obesity in ovariectomized mice

森, 馨代

<https://hdl.handle.net/2324/5068182>

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (歯学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏 名	森 馨代		
論 文 名	RANKL elevation activates NIK/NF- κ B pathway, inducing obesity in ovariectomized mice (閉経モデルマウスの RANKL 上昇は NIK/NF- κ B 経路を活性化して肥満を引き起こす)		
論文調査委員	主 査	九州大学	教授 重村 憲徳
	副 査	九州大学	教授 西村 英紀
	副 査	九州大学	准教授 安河内 友世

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

閉経期の女性は内臓肥満になりやすく、生活習慣病発症のリスクが高まる。しかし、この閉経後肥満における慢性炎症と脂肪蓄積の分子メカニズムは完全には理解されていない。Nuclear factor- κ B (NF- κ B) は、炎症反応や免疫応答に関する遺伝子の発現を調節する転写因子である。この NF- κ B の活性化は NF- κ B ligand (RANKL) により引き起こされ、IKK β を介する古典的経路と NF- κ B-inducing kinase (NIK) を介する非古典的経路が知られている。また、血漿中の RANKL 濃度は卵巣摘出閉経モデル動物で上昇することが報告されている。そこで本研究では、閉経後慢性炎症と脂肪蓄積に RANKL が誘導する NF- κ B 経路が関与する可能性を検討した。

野生型 (WT) マウス骨髄細胞において、RANKL 刺激により炎症性サイトカインである Tnf α mRNA の発現上昇が見られた。この発現上昇は古典的経路の阻害剤を用いても抑制されなかったことから非古典的 NF- κ B 経路を介している可能性が推定された。そこで、NIK 遺伝子の変異により非古典的 NF- κ B 経路が活性化されない *aly/aly* マウスを用いた。閉経後肥満モデルは、WT または *aly/aly* マウスに卵巣摘出術とそれに続く高脂肪・高ショ糖食を自由摂取させることによって作出した。閉経後肥満モデルマウス (WT および *aly/aly*) において血清 RANKL レベルの上昇が認められた。また、肝臓の脂質蓄積、脂肪細胞肥大、内臓脂肪組織におけるマクロファージ浸潤と炎症性サイトカイン mRNA の発現が閉経後肥満 WT マウスに比べて閉経後肥満 *aly/aly* マウスで有意に減少していることが分かった。さらに、閉経後肥満 *aly/aly* マウスでは、閉経後肥満 WT マウスで観察された耐糖能異常およびインスリン抵抗性が認められないことも明らかになった。以上のことから、血清 RANKL を介した非古典的 NF- κ B 経路の活性化が閉経後肥満に関与する可能性が示唆された。

これらの知見には新規性があり、博士 (歯学) の学位授与に値する。