

学位論文抄録

肥満・糖尿病モデル動物における組織TNF α converting enzyme (TACE)
活性調節の解明 -肥満発症とカロリー制限の影響-
(Investigation for the regulation of tissue TNF α converting enzyme
(TACE) activities in obese and diabetic animal models
-The effects of the development of obesity and caloric restriction-)

川崎 修二

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻
代謝・循環情報医学エキスパート育成コース

指導教員

荒木 栄一 教授
熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻代謝内科学

学位論文抄録

【目的】 Tumor necrosis factor α (TNF α) converting enzyme (TACE)は、TNF α 前駆体の細胞外ドメインを切断、成熟 TNF α を生成し、肥満や糖尿病におけるインスリン抵抗性に関与するが、肥満や糖尿病における TACE 活性制御機構は不詳である。本研究では、肥満・糖尿病モデルにおける TACE 活性、発現、制御機構を検討し、これらへのカロリー制限(caloric restriction; CR)の効果を評価した。

【方法】 1) 高脂肪・高シヨ糖食(high fat and high sucrose diet; HF/HS)を 16 週間与えた C57BL/6 マウス(B6-HF/HS)を通常食群と比較、2) 遺伝性肥満・糖尿病モデル KK-Ay マウスを、自由摂食群(ad libitum-feeding: Ay-AL)および摂餌量を 4 g/day (8 週齢の Ay-AL の約 60%)に制限した CR 群(Ay-CR)に分け、4 週間飼育後に対照の KK マウス(KK-AL)と比較した。3) TNF α を KK-AL に腹腔内投与、4) c-Jun N-terminal kinase (JNK)阻害剤 SP600125 (SP)を Ay-AL に腹腔内投与し、TACE への影響を検討した。

【結果】 B6-HF/HS および Ay-AL は、各々の対照と比較して体重、HbA1c および血糖値が上昇し、TACE 活性は肝および骨格筋では不変、内臓脂肪組織(visceral adipose tissue; VAT)で上昇した。Ay-CR の体重、HbA1c および血糖値は KK-AL と同等まで減少し、TACE 活性は VAT のみで抑制された。Ay-AL の VAT にて TACE 蛋白発現、JNK および p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK)のリン酸化が増強し、CR にて減少した。VAT の TNF α 発現および血中 TNF α 濃度は Ay-AL で上昇、CR にて減少した。TNF α 投与は TACE 活性を増強、SP 投与は TACE 活性を抑制した。

【考察】肥満・糖尿病状態において、VAT の TACE 活性および血中 TNF α 濃度が上昇した。TNF α 投与が TACE を活性化したことより、TACE によって生成された成熟 TNF α は、さらに TACE 活性化を促すというポジティブフィードバックの存在が示唆され、この機序は肥満における VAT の慢性炎症の成因につながる可能性がある。また、TACE 活性化の少なくとも一部に、JNK の関与が示唆された。CR は TACE 活性化、炎症性シグナルおよび TNF α 生成を効果的に阻害し、慢性炎症およびインスリン抵抗性の抑制に有用と考えられた。

【結論】肥満・糖尿病状態において、VAT は TACE が活性化されやすい臓器であり、CR が TACE 活性を抑制することを示した。今後、TACE 活性化の分子機序および TACE 阻害の効果検討を行うことが、インスリン抵抗性の新規治療法につながる可能性がある。