

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 柴田 みゆき

論 文 題 目

AgRP Neuron-Specific Deletion of Glucocorticoid Receptor Leads to Increased Energy Expenditure and Decreased Body Weight in Female Mice on a High-Fat Diet

(AgRPニューロン特異的グルココルチコイド受容体欠損マウスは高脂肪食下の雌においてエネルギー消費を増大し、体重増加を抑制する)

論文審査担当者

主 査


委員

名古屋大学教授

空原豊明 

委員

名古屋大学教授

葛谷雅文 


委員

名古屋大学教授

押田 牙 環 

名古屋大学教授

指導教授

有馬 寛 

論文審査の結果の要旨






今回、AgRPニューロン特異的にグルコルチコイド受容体 (GR) を欠損させたマウスを作成し、普通食 (ND) もしくは高脂肪食 (HFD) を投与しエネルギーバランスを GR 欠損群 (KO) とコントロール群 (WT) で比較検討した。HFD 投与下では雌雄ともに KO で WT と比較して有意な体重減少を認め、ND 投与下では雌においてのみ KO で有意な体重減少を認めた。体重減少の原因を調べる目的で摂餌量とエネルギー支出を測定したところ、摂餌量は差を認めなかったが、酸素消費量と熱量が KO で有意に増加しており、KO ではエネルギー消費が亢進していることが示唆された。また、褐色脂肪組織 (BAT) において UCP-1 の発現、白色脂肪組織 (WAT) において褐色化の指標である Prdm16、UCP-1 および Cidea の発現が KO で有意に増加した。さらに ND 投与下で AgRP 発現は KO で有意に低下し、24 時間絶食後の飼料効率及び AgRP 発現は KO で有意に低下した。以上より、HFD において AgRP ニューロンの GR シグナルはエネルギー消費の減少させることで体重増加に寄与することが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. AgRP ニューロンは摂食量を増加させ、エネルギー消費を低下し体重を増加する作用を有する。本研究では AgRP ニューロン特異的に GR を欠損させたところ、摂餌量は変化せず、エネルギー消費が増加し、体重が減少した。このことより AgRP ニューロンにおける様々なシグナルの中で、GR シグナルは摂餌量ではなく、エネルギー消費を低下させる作用を担っており、摂餌量の低下には他のシグナルが関与していることが示唆された。
2. 本研究において雄と比べて雌で体重減少がより強く認められた理由を明らかにすることはできなかったが、エストロゲンには BAT の活性化作用を有するという報告や、グルコルチコイドはエストロゲンを阻害する報告があり、これらが寄与したと考えられる。
3. 本研究で実際にステロイドを投与した検討は行っていないが、24 時間絶食にすることによりステロイド作用を増強させ、その後の摂餌量、体重、飼料効率、視床下部弓状核における AgRP の発現に関して検討した。その結果、摂餌量、体重は WT と KO で差を認めなかったが、飼料効率、AgRP 発現は KO で有意に低下した。
4. これまでに我々は視床下部器官培養において、グルコルチコイドが AgRP、NPY 発現を増加させ、その反応は NPY に比べて AgRP でより強力であることを示している。本研究で KO では WT と比較して NPY 発現に差がないものの、AgRP 発現は有意に低下していたのは、グルコルチコイドに対する感受性の違いによるものであると考えられる。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	柴田 みゆき
試験担当者	主査	室原豊明  葛谷雅文  柳日芽  		
	指導教授	有馬 寛 		
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. KOにおけるAgRP発現の低下が摂餌量に及ぼす影響について 2. 雄と比較して雌での表現型が強く出ている理由について 3. ステロイドを投与した際の影響について 4. AgRPとNPY発現の違いについて <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、糖尿病・内分泌内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				