

別紙 1 - 1

## 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 恒川 卓

論 文 題 目

Deficiency of PTP1B Attenuates Hypothalamic Inflammation via Activation of the JAK2-STAT3 Pathway in Microglia

(PTP1B 欠損下ではミクログリアの JAK2-STAT3 経路を介して視床下部炎症は減弱する)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

柳 日 芳 治 


名古屋大学教授

委員

菅 坂 孝 祥 

名古屋大学教授

委員

勝 野 雅 央 

名古屋大学教授

指導教授

有 馬 寛 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

高脂肪食の摂取は、末梢組織のみならず視床下部にも炎症を引き起こし視床下部ニューロンによる体重調節機構を破綻させることで肥満の起点となることが報告されている。プロテインタイロシンプホスファターゼ 1B(PTP1B)は視床下部ニューロンにおいてレプチン受容体下流の JAK2-STAT3 経路を阻害する酵素であり、全身もしくは脳特異的に PTP1B を欠損させると肥満抵抗性を示す。本研究において PTP1B 欠損マウスでは体重差と独立して視床下部炎症が減弱することを示し、その機序としてミクログリアの JAK2-STAT3 経路の活性化が関与していることを示した。さらに視床下部器官培養において TNF $\alpha$  刺激を用いた検討を行い、PTP1B 欠損下ではミクログリアの JAK2-STAT3 経路が活性化することで視床下部炎症が減弱することを示した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. マウスに高脂肪食を投与すると、高脂肪食に含まれる飽和脂肪酸が視床下部弓状核のミクログリアの Toll-like receptor に作用し、末梢組織由来の炎症とは独立して炎症性サイトカインが産生されるという報告がある。本研究においても、高脂肪食投与群では普通食群と比較して血清 TNF $\alpha$  濃度の有意な上昇がない状態で視床下部炎症の有意な増強を認めており同様の機序が考えられた。
2. 視床下部炎症が惹起されると、血液脳関門のレプチントランスポーターおよびレプチン受容体下流のシグナル伝達の阻害によりレプチン抵抗性が生じるとされている。また PTP1B はレプチン受容体シグナルを負に調節する酵素であるが、炎症に伴う NF $\kappa$ B の活性化により PTP1B の発現および活性は増強するとされている。一方、本研究では視床下部器官培養においてレプチン投与は視床下部炎症に影響を与えなかった。以上より高脂肪食摂取によって視床下部炎症が惹起されると PTP1B の発現および活性の増強を経てレプチン抵抗性が引き起こされ肥満形成の起点となることが想定された。
3. 本研究において視床下部ミクログリアの極性については検討を行っていないが、PTP1B 欠損マウスでは野生型マウスと比較して高脂肪食投与下において視床下部弓状核の TNF $\alpha$  mRNA 発現の減弱および IL-10 mRNA 発現の増強が認められることから、傷害性(M1 型)よりも保護性(M2 型)の極性を有している可能性が考えられた。

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	恒川 卓
試験担当者	主査		押日 芳治	菅波 孝祥
	指導教授		有馬 寛	勝野 雅央

## (試験の結果の要旨)

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。

1. 高脂肪食投与における視床下部炎症の発症機序について
2. 視床下部炎症とニューロンにおけるレプチン抵抗性の関連について
3. PTP1B欠損マウスにおけるミクログリアの極性について

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。