

氏 名 佐 藤 千 景
授 与 し た 学 位 博 士 学
専 攻 分 野 の 名 称 医 学
学 位 授 与 番 号 博乙第 4364 号
学 位 授 与 の 日 付 平成 23 年 6 月 30 日
学 位 授 与 の 要 件 博士の学位論文提出者
(学位規則第 4 条第 2 項該当)

学 位 論 文 題 目 P-Selectin Glycoprotein Ligand-1 Deficiency Is Protective Against Obesity-Related Insulin Resistance
(P-Selectin Glycoprotein Ligand-1(PSGL-1)欠損は肥満によるインスリン抵抗性を改善する)

論 文 審 査 委 員 教授 山本 和秀 教授 松川 昭博 准教授 五藤 恵次

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

肥満によるインスリン抵抗性には、炎症のメカニズムが関与しており、脂肪重量とマクロファージ浸潤には正の相関が認められている。しかし、脂肪組織での接着経路については不明であるため、我々は、単球の脂肪組織への浸潤に関わる接着分子について検討した。

DNA マイクロアレイを用いて、db/db マウスと高脂肪食負荷 C57/BL6 マウスの 2 種の肥満モデルマウスで、精巣周囲白色脂肪組織における遺伝子発現プロファイルを対照群と比較し、セレクチンの主要なリガンドである P-Selectin Glycoprotein Ligand-1(PSGL-1)が、両肥満モデルマウスで増加していることを認めた。精巣周囲白色脂肪組織において、PSGL-1 は、内皮細胞とマクロファージの両方に発現し、さらに肥満により内皮細胞上の PSGL-1 の発現が増加することを確認した。高脂肪食負荷 PSGL-1 ノックアウトマウスでは、精巣周囲白色脂肪組織のマクロファージが減少し、脂肪細胞の肥大化やインスリン抵抗性、脂質代謝、肝臓の脂肪変性が改善していた。

PSGL-1 は肥満マウスの脂肪組織に単球を誘導する極めて重要な接着分子であることが示唆された。PSGL-1 を阻害することにより、肥満に関連したインスリン抵抗性を予防できると考えられた。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、肥満によるインスリン抵抗性と脂肪組織における炎症の関連について、脂肪組織への炎症細胞浸潤のメカニズムを検討したものである。

DNA マイクロアレイを用いて、db/db マウスと高脂肪食負荷 C57/BL6 マウスの 2 種の肥満モデルマウスで、内臓脂肪組織における遺伝子発現プロファイルを比較検討した。その結果、セレクチンの主要リガンドである P-Selectin Glycoprotein Ligand-1(PSGL-1)が両肥満モデルマウスで増加していることを認めた。PSGL-1 は内皮細胞とマクロファージの両方に発現し、肥満により発現が増加した。更に高脂肪食負荷した PSGL-1 ノックアウトマウスでは、内臓脂肪組織のマクロファージの減少、脂肪細胞の肥大化やインスリン抵抗性、脂質代謝、肝臓の脂肪変性の改善が認められた。

PSGL-1 は肥満マウスの脂肪組織に単球を誘導する重要な接着分子であることが示唆され、その阻害によりインスリン抵抗性を予防できる可能性を示した興味ある研究である。

よって本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。