

Perlecan, a heparan sulfate proteoglycan, regulates systemic metabolism with dynamic changes in adipose tissue and skeletal muscle

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2018-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山下, 由莉 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002162

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1967 号

Perlecan, a heparan sulfate proteoglycan, regulates systemic metabolism with dynamic changes in adipose tissue and skeletal muscle

(パールカンは脂肪組織と骨格筋の動的変化に関与し生体内の代謝を制御する)

山下 由莉 (やました ゆり)

博士 (医学)

論文内容の要旨

主要な代謝臓器である脂肪組織と骨格筋は、食事や運動といった外的負荷に応じて自身の構造と機能を変化させ、生体内のエネルギー代謝を制御している。一方、多機能な細胞外マトリックス分子としてしられるパールカンは、基底膜の構成成分として脂肪細胞および筋線維を取り囲み、その形態維持と機能調節に関わると考えられるため、代謝臓器の動的変化を制御していることが強く示唆される。そこで本研究では、パールカン欠損マウスを用いて、脂肪組織および骨格筋を基軸としたエネルギー代謝における、パールカンの生理的意義とその役割について検討した。

パールカン完全欠損マウスは軟骨の形成異常により胎生致死となることから、本研究では軟骨特異的にパールカンを発現させ、周産期致死を回避したコンディショナルノックアウト (*Hspg2^{-/-}-Tg*) マウスをパールカン欠損マウスとして使用した。

Hspg2^{-/-}-Tg マウスと野生型 (WT-Tg) マウス間で、通常食または高脂肪食を与えた際の体重変化率と脂質蓄積量について比較したところ、両群間で摂食量の違いは認められなかったが、*Hspg2^{-/-}-Tg* マウスでは体重増加率が有意に低下した。また、WT-Tg マウスが高脂肪食負荷による白色脂肪組織および肝臓への著明な脂質蓄積を示したのに対し、*Hspg2^{-/-}-Tg* マウスでは白色脂肪組織の重量および脂肪細胞のサイズの減少を認め、脂肪肝も形成されなかった。

エネルギー消費におけるパールカンの関与について検討したところ、*Hspg2^{-/-}-Tg* マウスにおける生体内の酸素消費量が著明に増加しており、 β 酸化の亢進によるエネルギー消費量の増大が示唆された。さらに、 β 酸化の責任臓器である骨格筋における代謝基盤の変化に着目したところ、安静時の *Hspg2^{-/-}-Tg* マウスの骨格筋では、運動負荷を与えた場合に見られるような、PGC1 α の発現量の増加、および赤筋の特徴をそなえる 2A(X) fiber の割合とミトコンドリア量の増加を認めた。

以上の結果は、パールカンが骨格筋の赤筋化を抑制し、生体全体の脂質代謝制御を行っていることを示している。また我々の研究から、パールカンが筋組織におけるメカニカルストレスを感知し、筋肥大および萎縮に関与していることが明らかとなっている。以上を総括すると、パールカンは運動および食事などの外的負荷に応じ脂肪組織と骨格筋の動的変化をもたらし、個体の全身性代謝制御に関与していると考えられる。この知見は、肥満およびメタボリック・シンドロームの病態および治療の発展に貢献するものと考えられる。