

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)

論文審査結果の要旨

本論文は、細胞外マトリックス (ECM) の一つであるパールカンが、骨格筋の筋線維タイプを修飾することにより脂質代謝を制御していることを初めて明らかにした論文である。

ECM は、食事や運動などの外的刺激に応じてその構成を変化させ、代謝臓器の恒常性の維持に寄与することが知られている。生体の恒常性は一種類の機能性臓器に依存しているわけではなく、さまざまな代謝関連臓器が相互に作用しつつ維持されている。したがって、肥満およびメタボリック・シンドロームといった代謝異常の発症および病態を解明するうえでは、生体全体における機能解明は重要な問題である。これまで、パールカンはリポプロテインと結合することによって脂質の蓄積を誘導することが報告されているが、臓器連環におけるパールカンの生理的役割について報告したものはない。

本研究は、主要代謝臓器の中でも食事や運動といった外的変化に応じて構造と機能を柔軟に変化させる脂肪組織と骨格筋に着目し、パールカンを介したエネルギー代謝の制御機構の解明を目指した。

申請者らのグループは、先行研究においてパールカンがメカニカルストレスに応じた筋肥大や筋萎縮の制御に寄与することを明らかにしてきたが、本研究によってパールカンを欠く骨格筋では運動負荷を与えていない状態においても運動負荷時と同様に PGC1 α が増加し、筋線維タイプ分率が赤筋優位に変化していることを初めて明らかにした。さらに、パールカン欠損マウスでは、インスリン感受性、酸素消費量の亢進を認め、内臓脂肪の蓄積および脂肪肝の形成が抑制されるという知見を得ている。

これらの研究成果は、ユビキタスな ECM であるパールカンが代謝臓器の生理的環境を調節する因子として全身性の臓器連環および代謝制御に重要な役割を果たしていることを強く示唆しており、医学的な側面からも極めて意義のある論文である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。