

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2063 号

Leukotriene A4 hydrolase contributes to gaining body weight through LTB<sub>4</sub>-BLT1 independent pathway

(ロイコトリエン A4 水解酵素は、LTB<sub>4</sub>-BLT1 経路非依存的に体重増加を促す)

鵜澤 博嗣 (うざわ ひろつぐ)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

ロイコトリエン A<sub>4</sub> 水解酵素 (LTA<sub>4</sub>H) は LTA<sub>4</sub> に水分子を付加して LTB<sub>4</sub> を産生する酵素として同定されたが、一方でアミノペプチダーゼ活性も有している。このアミノペプチダーゼ活性の生理的意義に関しては未解明な点が多く、特に代謝に及ぼす役割に関しては全くわかっていない。我々は CRISPR/Cas9 の系を用いて C57BL/6 背景に LTA<sub>4</sub>H を全身で欠失する (LTA<sub>4</sub>H-KO) マウスを作製し、LTA<sub>4</sub>H の代謝における役割を解析した。LTA<sub>4</sub>H-KO マウスは同腹仔の野性型 (WT) マウスと比較して、20 週間の高脂肪食投与による体重増加が著明に抑えられ、肝臓と褐色脂肪組織で脂肪滴の形成が抑制された。インスリン負荷試験では、LTA<sub>4</sub>H-KO マウスは WT マウスと比較してインスリン感受性が良好であった。これらのことから、LTA<sub>4</sub>H-KO マウスは「健康的に」体重増加が抑えられていると考えられた。また、高脂肪食の投与では LTA<sub>4</sub>H-WT/KO マウスの間で摂餌量に差がなく、腸管の組織像に差が見られず、さらに、通常食投与時の基礎代謝と活動量にも差が見られないことから、LTA<sub>4</sub>H-KO マウスの示す表現型は、高脂肪食の負荷によってエネルギー消費が亢進するためと考えられた。そこで、高脂肪食投与マウスの褐色脂肪組織で代謝関連遺伝子の発現を調べたところ、LTA<sub>4</sub>H の欠損により熱産生遺伝子の発現が亢進することが明らかとなった。一方で、LTB<sub>4</sub> の受容体である BLT1 の欠損 (BLT1-KO) マウスでは LTA<sub>4</sub>H-KO マウスが示す「太りにくい」表現型は観察されない。以上より、LTA<sub>4</sub>H-KO マウスの太りにくい表現型は LTB<sub>4</sub>-BLT1 経路非依存的であり、アミノペプチダーゼ活性の欠失によって引き起こされる可能性を考えた。このメカニズムを明らかにするため、LTA<sub>4</sub>H の持つアミノペプチダーゼ活性のみを選択的に欠失させた変異ノックインマウスを作製し、解析を進めている。