

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 LTB4-BLT1 independent pathway

(ロイコトリエン A4 水解酵素は、LTB4-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)

論文審査結果の要旨

本論文は、ロイコトリエン A₄ 水解酵素 (LTA₄H) が代謝に及ぼす役割を初めて明らかにした意義ある論文である。著者は LTA₄H を全身で欠失する (LTA₄H-KO) マウスを作製し成長曲線を作図することで、LTA₄H の代謝における役割の一端を明らかにした。LTA₄H-KO マウスは、高脂肪食投与による体重増加が著明に抑えられ、インスリン感受性も良好であった。LTA₄H-KO マウスは「健康的に」体重増加が抑えられると考えられ、人における肥満症の予防および治療に展開できる可能性を秘めている。また、LTA₄H-KO マウスの示す太りにくい表現系のメカニズムの解析も進んでおり、LTA₄H-KO マウスでは、高脂肪食の負荷によって代謝が亢進する可能性が高いと考えられた。一方で、LTB₄ の受容体である BLT1 の欠損マウス (BLT1-KO) マウスでは太りにくい表現型は観察されない。以上より、筆者たちは LTA₄H-KO マウスが太りにくい理由として、LTA₄H のアミノペプチダーゼ活性の欠失が原因と考え、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 (LTA₄H-KI) を作製している。本研究は LTA₄H-KO マウスおよび LTA₄H-KI マウスを作製し、代謝における役割を明らかにしようとする点で極めてオリジナリティーの高い研究と考える。また、メカニズムに対するアプローチも論理的で要点を得ている。今後、LTA₄H のアミノペプチダーゼ活性を選択的に抑えることができれば、肥満症の新規治療法を開拓することに繋がり、生活習慣病の治療の選択肢が増えるものと考えられる。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。