

Title	ANGPTL3の調節機構と血中脂質との関わり
Author(s)	島村, 満
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47369
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	しまむら 島村 満
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 20644 号
学位授与年月日	平成 18 年 8 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	ANGPTL3 の調節機構と血中脂質との関わり
論文審査委員	(主査) 教授 下村伊一郎 (副査) 教授 大菌 恵一 教授 堀 正二

論文内容の要旨

[目的]

Angiopietin-like 3 (Angptl3) は、血管新生に関与する Angiopietin に相同性を有する遺伝子として見出され、肝臓で特異的に発現する。血中脂質（特に中性脂肪）レベルが低下しているマウス (KK/Snk マウス) の解析から、原因遺伝子として Angptl3 がポジショナルクローニングされた。その後、ANGPTL3 は lipoprotein lipase (LPL) を阻害することが見出され、LPL を阻害する領域は coiled-coil 領域を含む N 末端側に存在すること、ヘパリンと LPL との結合を阻害することによる作用機構が示されてきた。

一方、Angptl3 は LXR アゴニスト T0901317 により遺伝子の発現が亢進する事が見い出された。T0901317 (T 化合物) は血中中性脂肪 (TG) を増加させるが、T 化合物を Angptl3 変異マウスに投与しても TG の増加は生じない。内在性の血中 Angptl3 蛋白質と TG 濃度の上昇が生体内で密接に関係している事が示されるようになった。

本研究は、糖尿病においてインスリン抵抗性・分泌不全の原因となる血中 TG・遊離脂肪酸 (FFA) と Angptl3 との関係を検査した。又、Angptl3 が血中 FFA を上昇させる作用機序を検討した。

[方法ならびに成績]

KK/Snk マウスは、TG だけでなく遊離脂肪酸 (FFA) も減少している。申請者は本マウスにおいて血中グリセロールも有意に減少していることを見出した。変異マウスに対してアデノウイルスを用いて Angptl3 を過剰発現すると、血中 TG だけでなくグリセロールと FFA も上昇させる事を申請者は見出した。ヒト ANGPTL3 蛋白質を尾静脈より投与した時も同様にグリセロールと FFA は一過性に増加した。この原因を調べる為に、ANGPTL3 蛋白質を蛍光ラベルし、ヒトの各種組織に対して結合実験を試みた。その結果、ANGPTL3 は脂肪組織において強い結合が認められた。脂肪細胞に分化した 3T3-L1 細胞との結合実験により、約 60 nM の結合蛋白質の存在が考えられた。更に、3T3-L1 細胞に ANGPTL3 蛋白質を添加した時、エピネフリンと同様にグリセロールと FFA の放出を確認した。ANGPTL3 は中性脂肪だけでなく、FFA やグリセロールも上昇させる作用があることが明らかとなり、脂肪分解作用に関わる可能性が示唆された。

糖尿病では血糖値・TG と FFA が上昇する。本研究では、ANGPTL3 の遺伝子・血中蛋白質濃度と各種糖尿病モデルマウス (db/db、ob/ob マウスは II 型糖尿病のモデル、STZ 処理は I 型糖尿病のモデル) における Angptl3 と血中 TG・FFA の変化を調べた。その結果、どちらの糖尿病モデルにおいても Angptl3 の増加と TG・FFA の増加は相関

することが明らかとなった。又、*ob/ob* マウスにレプチンを補充し、体重と血中 TG の減少を観察したところ、*Angptl3* もレプチン処理により遺伝子発現・血中濃度ともに有意に減少していることが明らかとなった。更に、肝臓の H4IIEC3 細胞、HepG2 細胞に対してインスリンを添加すると、*Angptl3* 遺伝子発現・蛋白質分泌は抑制されることを見出した。インスリン存在下でレプチンを共添加するとインスリンシグナルによる *Angptl3* 遺伝子発現・蛋白質の分泌の抑制は増強されることを明らかにした。以上のことから、*Angptl3* は肝臓においてインスリンにより抑制されていること、レプチンの増加は *Angptl3* の抑制を増強することが考えられた。肥満・糖尿病の高インスリン・高レプチン血症はインスリン・レプチン抵抗性状態である。これは両因子が *Angptl3* を十分に抑制することができず、*Angptl3* が上昇し、結果として糖尿病における TG・FFA が増加する要因の一つになっている可能性が示唆された。

[総括]

KK/Snk マウスの解析により、ANGPTL3 が FFA とグリセロールを上昇させる作用を見出した。ANGPTL3 の FFA・グリセロール上昇作用は脂肪細胞を介した lipolysis である可能性を示した。一方、糖尿病における TG・FFA の上昇と *Angptl3* の上昇が関連することを示し、*Angptl3* と糖尿病での脂質変化との密接な関わりを明らかにした。本研究は、肝臓由来内分泌因子であった ANGPTL3 を、糖尿病・高脂血症の病態に関わる一因子として位置付けた。

論文審査の結果の要旨

本研究は、低脂血症マウスから肝臓由来内分泌因子 *Angptl3* を見出し、それが血中脂質の増加因子として機能していることを報告したものである。

申請者は、ANGPTL3 蛋白質を大量に生産する細胞を作成し、大量精製する手段と、血中蛋白質の検出系を確立した。これにより、ANGPTL3 蛋白質がマウス血中中性脂肪を急性的に増加させる作用を見出し、LPL 阻害作用解明の道を開いた。

一方、血中遊離脂肪酸増加作用を見出し、組織切片への結合と、脂肪細胞の kinetics 測定、脂肪細胞への添加実験により、脂肪細胞からの脂肪分解作用があることを見出した。

更に、インスリン・レプチンにおける *Angptl3* 遺伝子発現の抑制、分泌の低下を見出し、病態における関わりという点で、肥満・糖尿病で増加する高中性脂肪血症、高遊離脂肪酸血症との関わりを明らかにした。

ANGPTL3 を糖尿病・高脂血症の病態に関わる一因子として位置づけた研究で、今後の創薬ターゲットとして有用な研究である。

以上より本研究は学位の授与に値すると考えられる。