



Title	Hepatocyte Growth Factor Prevented High-Fat Diet-Induced Obesity and Improved Insulin Resistance in Mice
Author(s)	村津, 淳
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69406
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 村津 淳		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授 森下 竜一
	副 査	大阪大学教授 下村 伸一郎
	副 査	大阪大学教授 中村 啓彦

論文審査の結果の要旨

肥満は脂肪組織のインスリン抵抗性による慢性炎症と関連し、これらの病態は高血圧や動脈硬化とも深く関連している。これまで、血中肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor: HGF) は肥満、2型糖尿病と関連する事が報告されている。しかし、肥満やその周辺病態における詳細な役割については不明である。

本研究では、野生群 (WT) の比較対象とし、心臓特異的にヒトHGFを血中HGFの4~5倍高発現させたマウス (HGF-TG) を用いた。また、14週間普通食または高脂肪食を与えることで体重増加及びインスリン抵抗性について検討を行った。HGF-TGでは、WTと比較し、体重増加とインスリン抵抗性が抑制された。また、脂肪組織におけるマクロファージの蓄積と炎症メディエーターの上昇がWTと比較してHGF-TGにおいて著明に抑制されていた。また、高脂肪食負荷したWTに対し、HGF中和抗体 (200 μ g、400 μ g/週) を投与すると、グルコース負荷試験に対する反応性が悪化した。以上より、高脂肪食負荷によるHGF上昇は肥満とインスリン抵抗性に対する代償機構であることが示された。

上記内容は、博士 (医学) の学位授与に値すると考える。

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	村津 淳
論文題名 Title	Hepatocyte Growth Factor Prevented High-Fat Diet-Induced Obesity and Improved Insulin Resistance in Mice (HGFは肥満を抑制すると共にインスリン抵抗性を改善する)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 肥満は脂肪組織の慢性炎症と、それに引き続く糖代謝組織におけるインスリン抵抗性を惹起し、高血圧、動脈硬化、癌発症に関連するとされている。食生活の欧米化に伴い生活習慣病関連疾患患者数は増加の一途を辿っており、その病態解明は喫緊の課題である。 肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor ; HGF) は当初、肝細胞の強力な増殖因子として報告されたが、近年血中HGF値がBody mass index、メタボリックシンドローム診断基準陽性項目数と正の相関をすることが報告されている。これまでにHGFは平滑筋細胞、線維芽細胞、心筋細胞、膵β細胞など主に間葉系細胞に広範囲に分布し、分泌されたHGFは内皮細胞の増殖・遊走などの血管新生作用、平滑筋細胞の遊走、上皮細胞の管腔形成、心筋細胞・肝細胞・膵β細胞の抗アポトーシス・抗炎症作用あるいは一次造血作用などが報告されているが、肥満インスリン抵抗性病態における役割は明らかとなっていない。 本研究は、高脂肪食負荷により誘導される肥満、インスリン抵抗性に対するHGFの作用について検討した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 方法：まず心臓特異的 (αMHC-driven) にヒトHGFを過剰発現させたマウス (HGF-TG) を作成した。このマウスは野生型 (WT) マウスと比較して血中HGF濃度が4-5倍程度高く維持されていた。HGF-TGマウスおよびWTマウスに14週間普通食または高脂肪食負荷をすることで、肥満およびインスリン抵抗性病態形成過程におけるHGFの役割検討を行った。またHGF特異的中和抗体を作成し、WTマウスに高脂肪食負荷と共に腹腔内に14週間投与した (200 or 400ug/week)。 成績：WTマウス、HGF-TGマウスに高脂肪食負荷を行った所、食事摂取量に有意な差を認めないにも関わらず、HGF-TGマウスではWTマウスと比較して、体重および内臓脂肪重量の増加が抑制されていた。普通食負荷14週後ではWTマウスとHGF-TGマウスで空腹時血糖値、空腹時インスリン値、糖負荷試験、インスリン負荷試験に有意な差は認めなかった。しかし高脂肪食負荷14週後はHGF-TGマウスで有意な空腹時血糖値と空腹時インスリン値の抑制が認められ、糖負荷試験、およびインスリン負荷試験においてインスリン抵抗性の改善が示された。またWTマウスに高脂肪食負荷下を行うと、肝臓、骨格筋、脂肪組織におけるHGF発現が亢進し、HGF特異的中和抗体の投与によるHGFの抑制は、WTマウスでさらなる体重増加とインスリン抵抗性の増悪をもたらした。以上のことは高脂肪食負荷下でのHGF発現上昇が体重増加、インスリン抵抗性病態形成に対して抑制的に働くことを示唆している。そのメカニズムとして、高脂肪食負荷下ではWTマウスと比較してHGF-TGマウスでは脂肪組織の炎症性サイトカインの産生抑制されていること、また、インスリン感受性臓器である脂肪組織、骨格筋、肝臓においてインスリン投与後のインスリンシグナル (AKTリン酸化反応) が保たれていることが明らかとなった。さらに、高脂肪食負荷下にHGF特異的中和抗体投与を行った群では、非投与群と比較してインスリンシグナルは低下していた。以上の結果は、HGFが高脂肪食による脂肪組織の炎症を抑制し、肝臓、骨格筋、脂肪組織のインスリン感受性を維持する作用を有することを示している。 〔総 括(Conclusion)〕 HGFは高脂肪食による脂肪組織での炎症を抑制し、結果として全身のインスリン抵抗性を改善する。この実験結果は、肥満、メタボリックシンドロームで見られる血中HGF濃度上昇は、インスリン抵抗性に対する代償的なメカニズムであることを示唆している。	