

～ 結 城 賞 ～



中 司 敦 子

略 歴

昭和48年12月16日生
1998年3月 岡山大学医学部医学科卒業
1998年4月 岡山大学医学部附属病院 第3内科 研修医
1998年10月 倉敷中央病院 内科研修医
2000年7月 倉敷中央病院 腎臓内科医員
2002年10月 岡山大学病院 腎・免疫・内分泌代謝内科 医員
2004年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学 研究生
2007年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学 客員研究員
厚生労働技官(国立療養所 邑久光明園 内科医師)
現在に至る。

研究論文内容要旨

糖尿病領域の細胞周期異常については糖尿病性腎症で研究が進んでおり、メサンギウム細胞では、高血糖によりサイクリン依存性キナーゼである $p21^{Cip1}$ 、 $p27^{Kip1}$ が増加して G1 期停止が起こる結果、細胞肥大を来すことが知られている。一方で、肥満における脂肪細胞の細胞周期異常に関しては、まだ十分には解明されていない。

臨床上有用な糖尿病治療薬である thiazolidinediones (TZDs) は核内受容体作動薬のひとつであり、peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ) アゴニストとして作用する。同じく核内受容体のひとつである レチノイド X 受容体 (RXR) は PPAR γ とヘテロダイマーを形成する。本研究では RXR アンタゴニスト (HX531) を用いて、細胞周期の観点から肥満と 2 型糖尿病に対する作用とその分子メカニズムについて解明した。

2 型糖尿病・肥満動物モデルである OLETF ラットに HX531 を投与すると、TZDs のひとつである pioglitazone (PIO) と同様にインスリン抵抗性改善作用を示したが、PIO が体重・脂肪組織の増加を来すのに対して、HX531 では体重・脂肪重量の減少を認めた。次に PIO、HX531 を投与した OLETF ラットの内臓脂肪組織から脂肪細胞を分離してサイズを計測したところ、HX531 投与でラット内臓脂肪細胞が小型化していることが明らかとなった。さらに、分離した脂肪細胞の細胞周期を Laser scan cytometer で解析することにより、HX531 が G0/G1 期の細胞周期停止をもたらして脂肪細胞の増殖や肥大を抑制していることを明らかにした。また、培養前駆内臓脂肪細胞に HX531 を添加すると、PIO を添加した場合と逆に脂肪細胞分化が抑制され、分化誘導後の経時的な $p21^{Cip1}$ および p53 蛋白発現の増加と、AMP-activated protein kinase- α (AMPK α) リン酸化の亢進が認められた。これらの機序に関して、レンチウイルスを用いたノックダウン実験、Chromatin immunoprecipitation and PCR (ChiP PCR)、ルシフェラーゼアッセイなどを行った結果、HX531 が p53 の発現を亢進させることで、その下流の $p21^{Cip1}$ 発現を亢進させ、肥満における脂肪細胞の細胞周期異常を是正していることが明らかとなった。