

## 総合研究奨励賞 (結城賞)



村上 和敏

## 略 歴

- 1999年3月 鳥取大学医学部医学科 卒業  
1999年4月 岡山大学第三内科 入局  
1999年10月 岡山赤十字病院 初期研修医  
2001年10月 井口会 落合病院 内科医員  
2002年10月 聖医会 佐用中央病院 内科医長  
2003年10月 岡山大学医学部・歯学部附属病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科 医員  
2008年4月 岡山大学医学部・歯学部附属病院 総合診療内科 医員  
2011年4月 岡山大学病院 総合診療内科 助教  
2012年4月 岡山大学病院 総合内科 助教(診療科名変更)  
2016年1月 国立療養所邑久光明園 厚生労働技官・内科医長  
2016年4月 Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Department of Endocrinology, Research Fellow

## 研究論文内容要旨

内臓脂肪蓄積型肥満、2型糖尿病を呈するOLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) ラットの白色脂肪組織で発現が上昇し、CTX (cortical thymocyte marker in Xenopus) 遺伝子ファミリーに属するACAM (adipocyte adhesion molecule)/CLMP (CXADR-like membrane protein) (以下ACAM) を同定した。ACAMは1型膜蛋白であり、Sertoli細胞などの上皮系細胞においてはTight junctionに発現し細胞間接着能を有すると報告されているが、メタボリックシンドロームや2型糖尿病における役割は不明である。

そこで、主に脂肪細胞に過剰発現するaP2プロモーターを用いた、ACAMトランスジェニック(Tg) マウスを作出し、in vivoにおけるACAMの肥満形成や脂肪細胞分化における役割を検討したところ、高脂肪高蔗糖食飼育下でACAM Tgマウスは野生型マウスと比較して、体重増加抑制、脂肪組織重量の著明な減少と脂肪サイズの縮小を認め、血糖値やsmall dense LDL-Cが改善した。この結果から、ACAMは肥満の進行を抑制するとともに、糖代謝および脂質代謝異常を改善する役割を果たしていることが判明した。

次に、これらの表現型の分子メカニズムを解明する目的で、3T3-L1脂肪細胞を用いてACAMの相互作用分子を探索し、細胞骨格分子であるmyosinII-Aと $\gamma$ -actinを同定した。さらに、重合アクチンを染色するPhalloidinを用いた免疫組織学的検討や、抗 $\gamma$ -actin抗体を用いた免疫電子顕微鏡による詳細な検討により、白色脂肪細胞が肥大化すると細胞膜表面におけるACAMの発現が増加し、脂肪細胞同士の接着を促進する。加えて、その接着部位での細胞骨格分子の発現が高まることで表層アクチンを形成し、脂肪細胞の肥大化を抑制していることが解明された。

本研究により、脂肪蓄積制御におけるACAMを介した新しい分子機構が明らかとなった。このメカニズムを生体に応用することで、メタボリックシンドロームや2型糖尿病治療における新たな創薬ターゲット分子の同定につながると考えられる。